Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY

589.05
CE
~~Sent~~ v.68

BOTANY
DEPARTMENT
BIOLOGY

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

The person charging this material is responsible for its return on or before the **Latest Date** stamped below.

Theft, mutilation, and underlining of books are reasons for disciplinary action and may result in dismissal from the University.

University of Illinois Library

JUN 28 1968

L161—O-1096

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

/ortabbott

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung. 68. Band

Originale

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

In Verbindung mit

Prof. Dr. F. Loeffler
Geh. Med.-Rat in Greifswald

Prof. Dr. R. Pfeiffer
Geh. Med.-Rat in Breslau

und

Prof. Dr. M. Braun
Geh. Reg.-Rat in Königsberg

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm
Geh. Reg.-Rat in Berlin

und

Dr. A. Weber
Geh. Reg.-Rat in Berlin-Lichterfelde

Erste Abteilung. 68. Band

Medizinisch-hygienische Bakteriologie
und tierische Parasitenkunde

Originale

Mit 12 Tafeln und 47 Abbildungen im Text

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1913

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

530.05
CE
v.68

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 1.
Ausgegeben am 12. Februar 1913.

Nachdruck verboten.

Ein abweichender Paratyphusstamm, der Zucker ohne Gasbildung zersetzt.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. B. Fischer).]

Von **Ernst Oette,** Medizinalpraktikanten.

Mit 7 Figuren.

Am 21. Sept. 1912 wurden im Kieler Untersuchungsamte für ansteckende Krankheiten in einer Stuhlprobe Bakterien gefunden, die in allen ihren Eigenschaften mit den Schottmüllerschen Paratyphusbakterien vom Typus B übereinstimmten, in einem Punkte jedoch davon abwichen, indem sie in zuckerhaltigen Nährböden ohne Gasbildung wuchsen.

Krankengeschichte.

Ein 20-jähriger Landarbeiter erkrankte am 3. Sept. 1912 unter typhösen Erscheinungen; die Erkrankung verlief als mittelschwerer Typhus. Der Patient war bettlägerig, es traten Milzschwellung und Roseolen auf, Durchfall bestand wenige Tage; die Krankheit dauerte etwa 5 Wochen. Es liegt also kein akuter Brechdurchfall, wie er bei Fleischvergiftung meist eintritt, vor, sondern ein durchaus typhusartiger Verlauf.

Bakteriologische Untersuchung. In der übersandten Urinprobe wurden Krankheitserreger nicht gefunden; aus der Stuhlprobe dagegen wurden so zahlreiche paratyphusartige Kolonieen gezüchtet, daß die Aussaat auf Malachitgrünagar nur wenige andere Bakterien aufwies. Eine dieser Kolonieen wurde geprüft; sie wurde von einem spezifischen Paratyphus-B-Ziegenserum bis zum Endtiter 1 : 2000 agglutiniert, von einem spezifischen Typhusserum dagegen nicht nennenswert (1 : 200 negativ). Die ursprüngliche Aussaat auf Malachitgrünagar wurde in der im Kieler Institut üblichen Weise nunmehr bei Zimmerwärme im Dunkeln aufgehoben; und nach weiterem 24-stündigen Wachstum bei Zimmerwärme waren die für Typus B der Paratyphusbakterien so bezeichnenden Schleimwälle rings um die einzelnen Kolonieen entstanden. Auf diese Schleimwälle haben schon B. Fischer (1) u. a. vor längerer Zeit aufmerksam gemacht und Reiner Müller (5) hat 1910 darauf hingewiesen, daß sie trotz entgegengesetzter Behauptungen ein stets vorhandenes Merkmal sind, wenn man nur die erst bei 36° C gewachsenen Kulturen nachträglich bei Zimmerwärme hält, und wenn die Kolonieen genügend voneinander entfernt stehen. So kann man die die typhusähnliche Erkrankung hervorrufenden Schottmüllerschen Paratyphusbakterien von den akute Fleischvergiftungen hervorrufenden Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau oder Aertryck unterscheiden, obwohl diese beiden Bakterientypen durch die Agglutination nicht mit Sicherheit zu trennen sind.

Der bei dem Landarbeiter gefundene Bakterienstamm aber zeigte, wie schon gesagt, nach der Verimpfung in Traubenzuckeragar und -bouillon keine Gasbildung. Dieses abweichende Verhalten behielt der Stamm auch bis zum Abschluß dieser Arbeit bei mehrmonatiger Prüfung. Der Sicherheit halber wurden von derselben Stuhlaussaat

Digitized by Google 259261 Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

VVH2L

5 weitere Kolonieen ebenso genau untersucht, und alle zeigten dasselbe abweichende Verhalten. Am 7. Nov. erhielt das Untersuchungsamt Stuhl zur Nachuntersuchung, aber es wuchs keine einzige Paratyphuskolonie mehr. Der Kranke wohnte in Risum im Kreise Tondern, und deshalb mag im folgenden der Stamm als Paratyphusstamm „Risum-Sohn" bezeichnet werden, zugleich zur Unterscheidung von dem bei der Mutter dieses Kranken gefundenen regelrechten Paratyphusstamme „Risum-Mutter".

Befund bei der Mutter.

Die Mutter dieses Kranken, eine Chausseearbeiterswitwe, die in ihrem Hause den Sohn gepflegt hatte, erkrankte am 29. Sept. 1912, also 4 Wochen später als der Sohn, unter entsprechenden typhösen Erscheinungen; sie war 4—5 Wochen krank, es bestand Fieber und Durchfall. In der am 12. Okt. 1912 eingesandten Stuhl- und Urinprobe waren reichlich Paratyphusbakterien zu finden, die im Gegensatz zu den bei dem Sohne gefundenen sich vollkommen regelrecht verhielten, also auch Traubenzucker unter Gasbildung zersetzten. Am 7. Nov. wurde eine nochmalige Stuhlprobe zur Untersuchung eingeschickt, und es fanden sich darin noch viele Paratyphusbakterien. Am 23. Nov. waren bei der zweiten Nachuntersuchung keine Paratyphusbakterien mehr nachzuweisen.

Die in derselben Familie lebende Tochter erkrankte nicht. Bei der Untersuchung einer Faecesprobe dieser Tochter am 7. Nov. 1912 wurden keine Paratyphusbakterien gefunden.

Eingehendere Prüfung der gefundenen Bakterien.

Prüfung auf Gasbildung aus verschiedenen Zuckerarten und anderen Kohlenhydraten.

Die Paratyphusbakterien zeigen nach den im Kieler Hygienischen Institut angestellten Versuchen (6):

Vergärung unter Gasbildung bei:	Keine Gasbildung bei:
Arabinose,	Glyzerin,
Mannit,	Erythrit,
Dulcit,	Adonit,
Rhamnose (Isodulcit),	Laktose,
Dextrose,	Saccharose,
Galaktose,	Raffinose,
Mannose,	Dextrin.
Lävulose,	
Maltose.	

Zu dieser Untersuchung wurden Kulturröhrchen benutzt mit etwa 5 ccm des gebräuchlichen Nähragars, der je 1 Proz. eines der oben genannten Stoffe enthielt. Der Stamm „Risum-Mutter" sowie ein anderer regelrechter Paratyphusstamm verhielten sich wie oben mitgeteilt; sie vergärten unter Gasbildung die 9 angeführten Kohlenhydrate.

Der Stamm „Risum-Sohn" dagegen tat dieses bei keinem der 9 Stoffe, verhielt sich also in dieser Hinsicht genau wie die Typhusbakterien.

Prüfung auf Säurebildung aus verschiedenen Zuckerarten und Kohlenhydraten.

Hierzu wurden Nährböden benutzt, deren Zusammensetzung dem Drigalski-Conradischen Lackmuslaktoseagar entspricht, nur wurde

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

das Kristallviolett weggelassen, und anstatt des Milchzuckers wurde den verschiedenen Proben je einer der oben genannten Stoffe zugesetzt; etwa 15 ccm dieser Nährböden wurden in Petri-Schalen ausgegossen und auf je einer solchen Platte wurden auf einer etwa 1 qcm großen Fläche die Stämme Risum-Sohn und Risum-Mutter, sowie zum Vergleich ein anderer regelrechter Paratyphusstamm, Enteritis Känsche-Breslau und ein Typhusstamm verrieben. Es zeigte sich auf diesen Nährböden, daß der Stamm Risum-Sohn, Risum-Mutter, der Laboratoriumsparatyphusstamm und Enteritis Känsche-Breslau sich in gleicher Weise verhielten, indem sie den blauen Lackmusnährboden infolge der Säurebildung röteten.

Säure wurde gebildet aus:	Die Typhusbakterien dagegen bildeten Säure nur aus:
Glyzerin,	Glyzerin,
Arabinose,	Mannit,
Mannit,	Dextrose,
Dulcit,	Galaktose,
Rhamnose (Isodulcit),	Mannose,
Dextrose,	Lävulose,
Galaktose,	Maltose.
Mannose,	
Lävulose,	
Maltose.	

Der Stamm Risum-Sohn verhält sich also in der Säurebildung nicht wie Typhus, sondern zersetzt wie ein regelrechter Paratyphusstamm auch Arabinose, Dulcit und Rhamnose.

Indolbildung.

Ebenso wie Typhus- und Paratyphusbakterien bildeten auch die Stämme Risum-Sohn und Risum-Mutter bei Züchtung in Peptonwasser kein Indol.

Schleimwallbildung.

Die beigegebenen Photographieen (1—3) zeigen in dreifacher Vergrößerung die für frisch aus dem Menschen gezüchtete Paratyphusbakterien

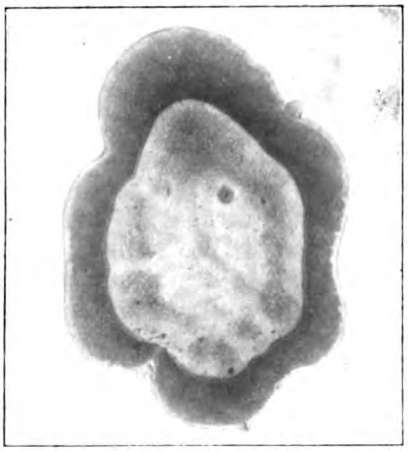


Fig. 1.

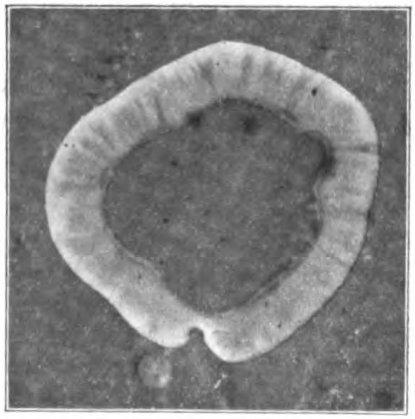
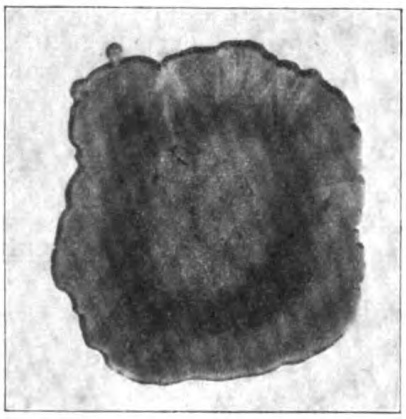


Fig. 2.

Fig. 1. Paratyphusstamm Risum-Sohn. 36 Stunden bei 36° C, dann 3 Tage bei 20° C auf Nähragar; photographiert im gerade durchfallenden Licht.

Fig. 2. Paratyphusstamm Risum-Mutter. Kultur wie bei Fig. 1; photographiert im schräg durchfallenden Licht (Dunkelfeld).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Typus B Schottmüller charakteristischen Schleimwälle bei den beiden Risum-Stämmen und ihr Fehlen bei den fast gleich agglutinierenden Bakterien vom Typus Känsche-Breslau. Die Kulturen wurden auf der Oberfläche des gebräuchlichen Nähragars in der Weise angelegt, daß auf je 1 qcm Oberfläche die Reinkultur verrieben wurde; die Kulturen blieben dann 36 Stunden bei 37° C und wurden dann 3 Tage bei Zimmerwärme weitergezüchtet.

Fig. 3. Enteritisbakterien Typus Känsche-Breslau. Kultur und Photographie wie Fig. 1.

Gelatineoberflächenkulturen.

Die einzelnen Kolonieen beider Risum-Stämme wuchsen auf Gelatineplatten ganz wie alle frisch aus dem menschlichen Körper gezüchteten Paratyphusbakterien vom Typus Schottmüller in milchig-weißlichen, schleimigen, rahmigen, wenig durchsichtigen, stark gewölbten Kolonieen, während die Typhusbakterien und Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau nicht rahmartig, sondern in durchscheinenden Kolonieen wuchsen. Entsprechend diesem schleimigen Wachstum fließt bei Strichkulturen auf Schräggelatine diese rahmige, schleimige Masse nach ungefähr 1 Woche in die Kuppe des Kulturröhrchens hinunter (1).

Blutagar.

Auf Blutagar ist bei beiden Risum-Stämmen keine hämolytische Hofbildung zu erkennen.

Raffinoseagar.

Zur Unterscheidung der Schottmüllerschen Paratyphusbakterien von anderen, auch von den fast gleich agglutinierenden Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau hat Reiner Müller 1908 (3 u. 5) die Züchtung auf Raffinoseagar empfohlen. Seine Angaben sind 1912 von W. J. Penfold (8) im Lister-Institut bestätigt worden, der allerdings auch eine Ausnahme fand, aber auch sagt, daß der betreffende Stamm unbekannten Ursprungs sei. Die beigegebenen Fig. 4—7 zeigen Oberflächenkulturen auf dem gebräuchlichen Nähragar, dem 1 Proz. Raffinose zugesetzt war. Die Aussaat wurde in der Weise hergestellt, daß mit der Platinnadel je 1 qcm mit der Reinkultur bestrichen wurde; dann wurden die Kulturen vor Austrocknung geschützt, 6 Tage bei 36° C gehalten. In diesen in dreifacher Vergrößerung und in durchfallendem Auerlicht hergestellten Photographien heben sich die Tochterkolonieen noch deutlicher von der Mutterkolonie ab als bei der Betrachtung der Aussaat mit dem Auge, denn bei der Aufnahme mit nicht orthochromatischen photographischen Platten zeigen die etwas mehr gelblich-bräunlich gefärbten und auch stärker gewölbten Tochterkolonieen besonders starke Kontraste. Die Fig. 4—7 zeigen besser als jede Beschreibung diese Unterschiede.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

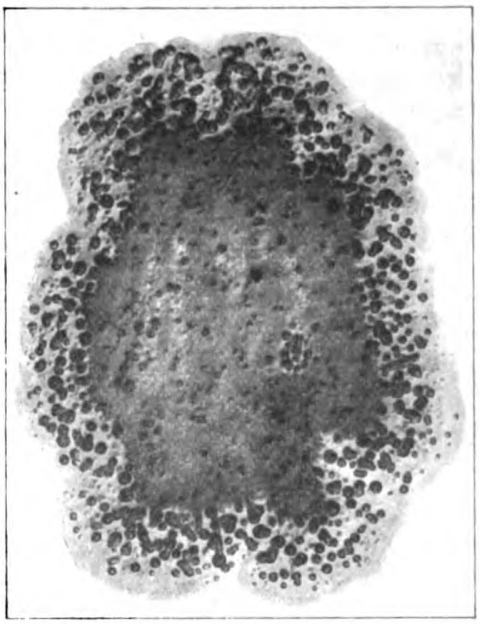


Fig. 4.

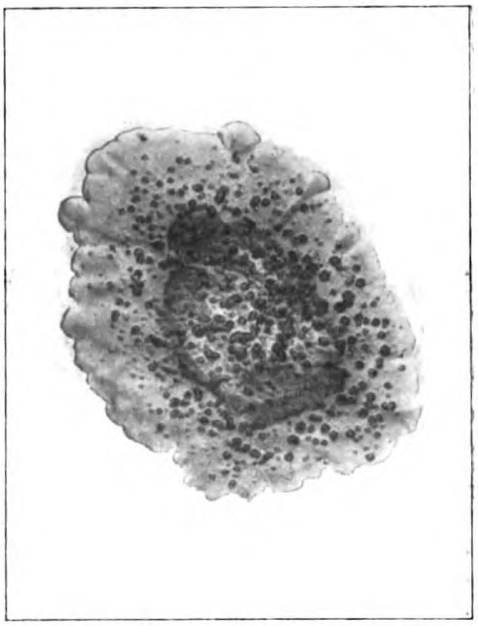


Fig. 5.

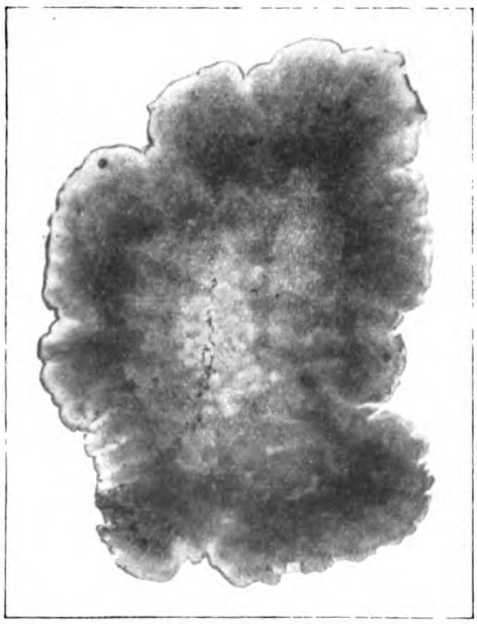


Fig. 6.

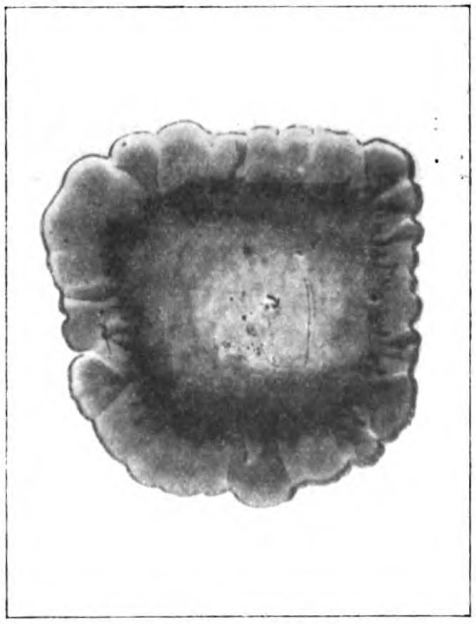


Fig. 7.

Fig. 4. Paratyphusstamm Risum-Sohn. Kultur auf Raffinoseagar 6 Tage bei 36° C; photographiert im durchfallenden Licht.

Fig. 5. Paratyphusstamm Risum-Mutter. Kultur und Photographie wie Fig. 4.

Fig. 6. Enteritisbakterien Typus Känsche-Breslau. Kultur und Photographie genau wie bei Fig. 4.

Fig. 7. Typhusbakterien. Kultur und Photographie genau wie bei Fig. 4.

Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Rhamnoseagar.

Zur Unterscheidung von Typhusbakterien und nahe Verwandten hat Reiner Müller 1908 (3) die Tochterkolonieenbildung auf Rhamnoseagar angegeben und 1911 (6) genauer beschrieben; sie ist inzwischen von allen bekannt gewordenen Nachprüfern, z. B. Penfold (8), bestätigt worden. Sie kann als das charakteristischste Kulturmerkmal für Typhusbakterien gelten. Die Versuche wurden entsprechend angesetzt wie der beschriebene Raffinoseversuch. Als Nährboden wurde benutzt der gebräuchliche Nähragar mit 1 Proz. Rhamnose (Isodulzit). Beide Risum-Stämme wuchsen, wie alle Paratyphusbakterien es tun, ohne Tochterkolonieen zu bilden; das Aussehen der Kolonieen entspricht also ungefähr den Fig. 6 und 7, während die zum Vergleich herangezogenen Typhusbakterien vom 4. Tage an viele Tochterkolonieen bildeten, so daß sie ungefähr so wie die Fig. 4 und 5 aussahen.

Mikroskopische Prüfung.

Beide Risum-Stämme waren bei der Untersuchung im hängenden Tropfen ebenso beweglich wie die Typhus- und Paratyphusbakterien.

Im gefärbten Abklatschpräparat von einer 24 Stunden alten Gelatineoberflächenkultur wiesen die beiden Risum-Stämme sowie der Laboratoriumsparatyphusstamm keine Unterschiede auf, während der zum Vergleich herangezogene Typhusstamm in diesen jungen Gelatinekulturen sichtlich schlankere Formen zeigte.

Agglutinationsprüfung.

Die hierzu benutzten spezifischen Sera sind in der beifolgenden Tabelle angegeben. Sie wurden mit den 6 angegebenen Bakterienstämmen in den Verdünnungen 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000 und 1:10000 angesetzt und nach 2-stündigem Aufenthalte bei 36° C geprüft.

	Risum-Sohn	Risum-Mutter	Paratyphus B	Enter. Känsche-Breslau	Typhus	Gärtner
Typhusserum Ziege Titer 1:10000	500	500	500	0	10000	2000
Typhusserum Pferd Titer 1:10000	500	500	500	0	10000	1000
Gärtnerserum Ziege Titer 1:10000	0	0	0	0	1000	10000
Paratyphus B-Serum Ziege Titer 1:2000	2000	2000	2000	1000	0	0
Paratyphus B-Serum Kaninchen Titer 1:2000	2000	2000	2000	2000	0	0
Risum-Sohn-Serum Kaninchen Titer 1:5000	5000	5000	5000	1000	500	100
Känsche-Breslau-Serum Ziege Titer 1:2000	2000	2000	2000	2000	0	0

Die angegebenen Zahlen zeigen, in welcher Höhe jedes Serum jeden der 6 Stämme noch deutlich agglutiniert hat; vom Stamme Risum-Sohn wurden Kulturen von 6 verschiedenen Kolonieen der ursprünglichen Stuhlaussaat geprüft, alle 6 verhielten sich bei der Agglutination ganz gleich, so, wie es in der Tabelle angegeben ist. Die Zahl 0 in der Tabelle bedeutet, daß der betreffende Stamm von der Serumverdünnung 1:100 nicht agglutiniert wurde. Der abweichende Stamm Risum-Sohn

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verhält sich also bei der Agglutination genau so wie alle regelrechten Paratyphusstämme.

Ferner wurde ein Kaninchen durch Einspritzungen in die Ohrvene soweit immunisiert, daß sein Serum diesen Stamm Risum-Sohn bis zur Verdünnung 1 : 5000 agglutinierte. Wie sich aus der Tabelle ergibt, wurden die übrigen Paratyphusstämme ebenso stark beeinflußt.

Tierversuche.

Bernhard Fischer hat 1905 (1) darauf hingewiesen, daß bei der Verfütterung der Schottmüllerschen Paratyphusbakterien an Mäuse diese Tiere meist nicht eingehen, während bei der Verfütterung von Kulturen der Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau dies recht häufig der Fall ist. Auf angefeuchtetem Brot wurde je eine 24 Stunden alte Agarkultur der Stämme Risum-Sohn, Risum-Mutter und eines Paratyphus B-Laboratoriumsstammes an je 2 Mäuse verfüttert; keines der 6 Tiere ging ein, obwohl bis zum 4. Tage nach der Verfütterug in den Aussaaten des Mäusekotes die verfütterten Bakterien nachzuweisen waren, und zwar erkennbar besonders an der oben geschilderten Schleimwallbildung und der Bildung von Tochterkolonieen auf Raffinoseagar, der Stamm Risum-Sohn war außerdem noch erkennbar an der fehlenden Gasbildung. Untersucht wurde jedesmal der frisch abgesetzte Kot, nachdem die Mäuse kurz vorher in ein steriles Mäuseglas gesetzt waren.

Zum Vergleich wurden 5 Stämme Enteritis Känsche-Breslau verschiedener Herkunft in gleicher Weise an je 2 Mäuse verfüttert; von diesen 10 Tieren starben innerhalb einer Woche 5, die Aussaat des Herzblutes zeigt bei allen Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau ohne Schleimwallbildung und ohne Bildung von Tochterkolonieen auf Raffinoseagar.

Ein Meerschweinchen, 370 g schwer, erhielt $^1/_{100}$ einer Oese von etwa 2 mg in die Bauchhöhle eingespritzt; das Tier war nach 20 Stunden tot, aus dem Herzblute und den Organen wurde der Stamm Risum-Sohn mit allen seinen besonderen Merkmalen gezüchtet. Ein zweites Meerschweinchen, von 450 g Gewicht, erhielt ebenfalls $^1/_{100}$ Oese und starb in der gleichen Zeit. Ein drittes Meerschweinchen, das $^1/_{500}$ Oese erhielt, blieb am Leben. Wir finden also hier eine Virulenz für Meerschweinchen, wie sie bei Paratyphusbakterien in der Regel gefunden wird, bei Typhusbakterien dagegen fast niemals in derselben Stärke.

Ferner erhielten auch Mäuse unter die Haut die Stämme Risum-Sohn, Risum-Mutter und Enteritis Känsche-Breslau eingespritzt; $^1/_{100}$ Oese wirkte bei sämtlichen Stämmen in 24 Stunden tödlich, $^1/_{500}$ Oese von den Enteritisbakterien vom Typus Känsche-Breslau tötete in 24 Stunden, $^1/_{500}$ Oese von den beiden Risum-Stämmen wirkte nicht mehr tödlich.

Der Stamm Risum-Sohn verhält sich also ganz wie ein regelrechter Paratyphusstamm und weicht einzig und allein durch das Fehlen der Gasbildung aus Zucker ab. Ueber das Vorkommen solcher abweichenden Paratyphusstämme habe ich in der Literatur nichts finden können; dagegen fand sich eine kurze Angabe über einen Stamm von Mäusetyphusbakterien im Handatlas von Lehmann und Neumann (2), welche schreiben: „Bacterium typhi murium: Während die meisten Stämme aus Traubenzucker neben Säure Gas bilden, besaßen wir einen Stamm, der kein Gas bildete.“

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man bedenkt, daß es recht wahrscheinlich ist, daß die Mutter bei der Pflege ihres Sohnes sich infiziert hat, und daß das Abweichen in einer einzigen Eigenschaft eine sehr große Aehnlichkeit hat mit den Befunden, die in den letzten Jahren bei Bakterienmutationen gemacht worden sind, so wird man es verstehen, wenn ich mit meiner Arbeit keinen neuen Bakterientypus aufstellen will; nichts liegt vielmehr näher als anzunehmen, daß es sich bei dem Stamme Risum-Sohn um eine Mutationsform handele. Zunächst kann man annehmen, daß regelrechte Paratyphusbakterien aus unbekannten Gründen mutationsartig das Gasbildungsvermögen verloren hätten. Nun wurden bei der später erkrankten Mutter, die sich höchstwahrscheinlich bei der Pflege des Sohnes angesteckt hat, regelrechte Paratyphusbakterien gefunden; das könnte man so erklären, daß jene verloren gegangene Eigenschaft wieder erworben worden wäre. Andererseits hat Reiner Müller 1911 in Typhuskolonieen Tochterkolonieen von Paratyphusbakterien beobachtet (7). Es ist also auch wohl die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß der Stamm Risum-Sohn eine Zwischenstufe zwischen Typhus und Paratyphusbakterien darstellt.

Literatur.

1) Fischer, Bernhard, Klin. Jahrb. Bd. 15. 1905. p. 79—81.
2) Lehmann und Neumann, Atlas u. Grundriß d. Bakt. 5. Aufl. 1912. T. 2. p. 367.
3) Müller, Reiner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 42. 1908. Beih. p. 57.
4) —, Münch. med. Wochenschr. 1909. p. 885.
5) —, Dtsche med. Wochenschr. 1910. p. 2387.
6) —, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. 1911. p. 97.
7) —, Münch. med. Wochenschr. 1911. p. 2247.
8) Penfold, W. J., The Journ. of Hyg. Vol. 12. 1912. p. 210.

Nachdruck verboten.

L'Etiologie et la thérapie de la fièvre typhoïde (Pferdestaupe).

Par le Dr. **E. Bemelmans,**
Capitaine vétérinaire du 2e Regt des Hussards à Venlo (Hollande).

Avec 1 figure.

Introduction.

C'est grâce à l'étalon anglo-normand Demi-Monde, porteur de germes virulents que l'on a pu faire une étude approfondie de la fièvre typhoïde (pink-eye, Pferdestaupe ou Rotlaufseuche).

C'est vers la fin de 1906 que Demi-Monde fut acheté chez Mr. Roy de Neuilly, pour le compte de l'Association Néerlandaise des courses au galop et au trot. En 1907, il fut placé à Bemmel. Il y fit, en un temps relativement court, la saillie de 63 juments, dont 31 furent pleines. La plupart de ces juments tombèrent malades quelques jours après la saillie. Les symptômes étaient: fièvre, dépression cérébrale, inappétence, œdème des paupières et des membres; la jument saillie infectait les autres chevaux cohabitant avec elle. Une commission constituée par Messieurs De Bruyn et Wester, professeurs à l'École vétérinaire de l'État d'Utrecht, s'est rendue à la station pour examiner Demi-Monde ainsi que deux des juments saillies. Les deux juments paraissaient être atteintes de Pferdestaupe typique. On plaça donc Demi-Monde en observation à l'École vétérinaire: rien d'anormal n'y fut relevé. Le rapport

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

relate: la transmission de la Pferdestaupe est possible par un étalon qui n'est pas malade ou même qui n'a pas été malade. On conseilla de ne plus utiliser Demi-Monde pour l'élevage pendant la saison de 1907.

On ne parvint cependant pas à découvrir une cause pathogène sur Demi-Monde. Sorti de l'École vétérinaire de l'État, Demi-Monde fut ramené à la ferme de Mr. van Wickevoort-Crommelin, à Heemstede, où les différents étalons (± 12) de l'Association Néerlandaise des courses au galop et au trot, revenant de leurs stations, furent placés également. Les boxes y sont construits de telle façon que les animaux peuvent se voir à travers des grillages en fer; ils peuvent même se toucher des lèvres et de la langue. Pendant tout le temps que Demi-Monde est resté dans cette ferme aucun signe de maladie ne fut relevé ni chez lui ni chez ses compagnons d'écurie. Le 6 février 1908 Mr. Crommelin fit saillir par Demi-Monde, une de ses juments qui était logée près de sa maison, „de Berkenrode". Après la saillie la jument fut ramenée dans son écurie où se trouvaient encore 5 autres chevaux. Le 12 février 1908 le Collègue Kruymel fut appellé à soigner cette même jument et son diagnostic était: Pferdestaupe.

Deux jours plus tard les mêmes symptômes furent constatés chez quatre des cinq chevaux qui étaient dans l'écurie. Malgré ce cas évident de contagion il fut décidé de placer le cheval dans une station de remonte. C'est le 28 février 1908 que Demi-Monde fut conduit à Opynen. Lors de l'expertise de Tiel ses qualités et son trot firent l'admiration des éleveurs. Dans la 1e quinzaine du mois de mars, Demi-Monde saillit 12 juments, 7 tombaient malades et présentaient les mêmes symptômes que les juments de l'an dernier, devenues malades après la saillie. On fut obligé ainsi une seconde fois de mettre l'étalon hors de service.

On n'était donc pas parvenu à éclaircir l'affaire. Bon nombre de personnes ne pouvaient comprendre que les juments pouvaient être infectées par un étalon sain. Pourtant le fait n'est pas si étrange qu'on le croit et, après consultation de la littérature, il m'a paru que maintes fois déjà on avait constaté qu'un étalon guéri depuis un an et même depuis 2 ans pouvait encore transmettre la Pferdestaupe aux juments saillies.

Littérature.

James Clark, Transmission of pink eye from apparently healthy stallions to mares. (Journ. of Comp. Pathol. and Therap. Vol. 5. 1894) relate qu'un étalon Clydesdale qui avait eu l'année précédante la Pferdestaupe, fut placé dans son voisinage pour servir à la monte. Du 11—27 avril cet étalon saillit 21 juments dont 14 furent atteintes de Pferdestaupe 6 à 9 jours plus tard. La maladie avait une marche typique et se propagea dans toute la contrée.

Dans les 30 dernières années on n'avait constaté qu'une seule fois la Pferdestaupe, et ce il y a 8 à 9 ans, chez 2 chevaux importés; la maladie resta bornée à ces deux sujets. Les premiers symptômes firent leur apparition 6—9 jours après la monte. Les juments saillies par cet étalon infectaient, après leur retour, les autres chevaux cohabitant avec elles. Une partie des juments saillies étaient fécondées.

Clark renseigne en même temps, qu'un autre Médecin vétérinaire, Mr. Pottie, avait attiré l'attention sur des cas semblables qui s'étaient produits à plusieurs années auparavant et ce à plusieurs reprises. On n'attacha aucun crédit à ses dires. Les symptômes signalés sont si caractéristiques qu'il n'y a pas lieu de douter des observations de Mr. Clark.

Après l'épizootie de Pferdestaupe en Danemark (1890—1893), une douzaine de Médecine vétérinaires ont constaté que des étalons qui avaient été atteints de Pferdestaupe étaient encore 1 à 2 ans après, en état de transmettre la maladie lors de la saillie.

Prof. Jensen: rassembla toutes les données de ces Collègues Danois (Dtsche Zeitschr. f. Tiermed. 1894) qui correspondent en grande partie avec les communications

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

de Clark. La durée d'incubation était de 4—7 jours. Jensen présumait que le virus végétait et se maintenait virulent, sur la muqueuse des organes génitaux des étalons. La Pferdestaupe se présentait sous la forme la plus grave quand la saillie avait eu lieu peu de temps après la guérison de l'étalon; elle avait un caractère plus bénin quand l'étalon était guéri depuis deux ans. Peu de juments étaient fécondées si elles avaient été saillies peu de temps après la guérison de l'étalon; le nombre de saillies suivies de fécondation devenait progressivement plus élevé, au fur et à mesure que la guérison datait de plus longtemps.

Reeks (The Journ. of Comp. Pathol. and Therap. 1902) dit ce qui suit au sujet de la transmission de la Pferdestaupe aux juments par des étalons apparemment sains.

En 1901 après qu'un étalon guéri de Pferdestaupe avait déjà infecté des juments qu'il avait saillies, Reeks prévint le propriétaire de ce que le même fait pourrait se produire l'année après. C'est pour cette raison qu'on décida d'attendre les résultats que donnerait la saillie chez ses propres juments avant d'utiliser l'étalon pour la monte publique. Celui-ci ne fut donc conduit dans les environs qu'après avoir déjà sailli 14 juments de l'écurie, qui toutes étaient restées saines. Beaucoup de juments furent cependant infectées et firent la Pferdestaupe après la saillie. Le fait que les juments saillies de la même écurie restèrent saines, s'explique par l'immunité acquise.

Dr. Grimme (Dtsche tierärztl. Wochenschr. 1903) a constaté que des juments qui avaient été saillies par l'étalon belge „Boxbart" entre le 3 mars et le 4 avril 1902, étaient atteinte de Pferdestaupe 6 à 8 jours plus tard. L'étalon était infecté lui-même, le 3 mars, par une jument atteinte de la même affection. Seulement la jument qui avait été saillie la première et qui fut cause de la dispersion du mal, succomba, ainsi que son poulain; 48 chevaux tombèrent malades dans 14 fermes. La maladie était bénigne, évoluait sans complication et la guérison s'obtenait après 8—14 jours. L'étalon fut de nouveau admis à la monte 5 semaines plus tard, après désinfection soignée des organes génitaux. Malgré cela la Pferdestaupe s'établit chez 5 des 7 juments saillies, et cela endéans les 6 à 8 jours. Dans le cas présent 21 chevaux devinrent malades dans 5 écuries. Sur les 28 juments, 10 avaient été fécondées. Boxbart paraissait encore contagifère par le coït après 14 semaines de convalescence.

Le Collègue Steenbergen constata en 1905 des faits à peu près identiques provoqués par l'étalon Frank. De la description de la maladie il résulte sans conteste qu'il s'agissait aussi de la Pferdestaupe. Parmi les juments saillies 55 devinrent malades. La maladie était plus grave chez les juments pleines. La durée de l'incubation était de 2—10 jours. La maladie évolua sous forme bénigne, elle ne provoqua pas de mortalité. L'étalon en question fut lui aussi envoyé en traitement à l'École vétérinaire de l'État d'Utrecht.

Le 26 et 27 décembre „Frank" fit la saillie d'une jument de 9 ans en parfait état de santé. Rien d'anormal ne fut observé jusqu'au 2 janvier inclus. Le 3 janvier il présenta 39,8 de température et de l'inappétence. Du côté de l'urine ni du côté du sang dont des préparations microscopiques furent examinées, on n'observa rien d'anormal. La température et l'appétit revinrent rapidement à la normale. Immédiatement après la saillie on recueillit le produit de sécrétion uréthral que l'on injecta sous cutanément à une souris et, intrapéritonéalement à un cobaye. Ce dernier ne présenta rien d'anormal, quant à la souris elle succomba. Aucune bactéridie ne fut retrouvée dans le sang de celle-ci. Le 13 et le 14 janvier l'étalon fit la saillie d'une nouvelle jument parfaitement saine. En dehors de la réaction thermique, la jument ne présenta aucun symptôme de maladie. La réaction thermique était:

janvier:	15	16	17	18	19	20	21	22	23
	38	38,8	39,2	40,3	40,3	41	39,8	39	37,8

Un cobaye et un lapin qui avaient reçu respectivement une injection intraveineuse et intrapéritoneale de sang frais, n'éprouvèrent aucun malaise.

On pensa qu'il était superflu de conserver Frank pendant un temps plus long à l'Ecole vétérinaire. Il quitta donc cet établissement le 23 janvier, sans jamais avoir montré des signes de maladie. Après avoir été refusé à l'expertise, il fut acheté aux frais de l'Etat et rentra à l'Ecole vétérinaire le 26 avril. A cette date il paraissait parfaitement sain. Il couvrit une autre jument, le 2 juin, qui présenta les températures suivantes:

juin:	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	37,6	37,8	39,1	40,3	40,5	39,5	38,9	38,8	38,4	37,5

Le 25 juin seulement la jument présenta de la dépression cérébrale et ne prit qu'une partie de sa ration habituelle. En dehors de ces symptômes on n'observa rien d'anormal et la jument ne fut pas autrement troublée dans son état de santé. Alors, les expériences avec Frank prirent fin, des données ultérieures au sujet de la cause morbide manquent. De tout ce qui précède il résulte que Frank resta pendant tout un an porteur du virus de la Pferdestaupe.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Plusieurs cas de Pferdestaupe furent observés à Ede en 1908. A la suite d'une enquête sur place j'appris ce qui suit du Collègue Abspoel. La Pferdetaupe fut apportée par une jument qui avait été infectée lors de la saillie à Barneveld. La maladie s'étendit dans l'écurie du propriétaire de cette jument. Comme ce dernier était allé au marché avec un cheval malade, la maladie se déclarait bientôt dans les écuries dont des chevaux avaient été hébergés dans l'auberge où l'on dételait la jument malade. Parmi ces chevaux, 4 succombèrent à la suite d'une pneumonie secondaire; 3 de ces animaux faisaient le service chez des voituriers, l'autre chez un fermier. Tous les quatres avaient continué à travailler, de sorte que le secours du Médecin vétérinaire avait été requis trop tardivement.

On attacha cependant bien peu d'importance aux renseignements des Médecins vétérinaire Danois publiés par le Prof. Jensen ainsi qu'aux autres constatations faites.

Hutyra et Marek mettent dans leur traité: „Spezielle Pathologie und Therapie 1909 un point d'interrogation après les publications de Jensen.

Friedberger et Fröhner s'expriment de cette façon dans leur traité: Dagegen scheint es (das Kontagium) sich im Tierkörper unter Umständen sehr lange zu erhalten.

Prof. Dr. Spilman déclare dans un rapport publié au 9e Congrès international de Médecine vétérinaire (La Haye, septembre 1909): Meiner Ansicht nach ist die Behauptung Jensens und anderer Autoren, daß die von Influenza geheilten Hengste nach Monaten, ja sogar 1—2 Jahren, diese Krankheit durch Vermittelung des Beschälaktes auf Stuten übertragen, unhaltbar. Auf meine Veranlassung wurden 119 Hengste, die die Seuche vor 2, bzw. 4 Monaten überstanden, und sich nach wiederholter Untersuchung gesund erwiesen haben, zum freien Verkehr und zum Belegen als unbedenklich, da ohne Gefahr der Weiterverschleppung der Brustseuche, zugelassen. Während der ganzen Deckperiode, sowie auch später ($1^1/_2$ Jahre nachher) wurde kein einziger Fall der Ansteckung einer Stute zur Anzeige gebracht." Ce qui est vrai pour la Brustseuche ne l'est cependant pas pour la Pferdestaupe, d'autant plus que la Brustseuche et la Pferdestaupe sont deux maladies dont l'étiologie et les caractères cliniques diffèrent du tout au tout, qui d'après moi sont injustement remenées par feu l'éminent Prof. Dickerhoff au groupe Influenza (dont nous parlerons plus loin), du moins quand leur évolution est régulière.

Le Prof. Dr. Poels, Directeur de l'Institut de Sérothérapie à Rotterdam, a toujours attaché beaucoup d'importance aux communications danoises, d'autant plus que dans les écuries de la société du Tramway de Rotterdam, il constata maintes fois que la Pferdestaupe se déclara chez les chevaux nouvellement achetés, quand ceux-ci étaient placés à côté de chevaux qui souvent avaient eu la Pferdestaupe plusieurs mois auparavant. Vu son expérience personnelle le Dr. Poels attachait une grande importance aux publications du Prof. Jensen, de telle façon que l'orsqu'on lui confia Demi-Monde, il porta son attention sur la Pferdestaupe parcequ'il était convaincu que cet animal serait porteur du virus de cette maladie.

Son séjour à la ferme de Heemstede, à l'Ecole vétérinaire de l'Etat, à la station de remonte de Bemmel et de Opynen de même qu'à l'Institut de Sérothérapie de l'Etat démontrèrent à l'évidence le fait que Demi-Monde ne transmettait pas, dans les conditions ordinaires, la Pferdestaupe à d'autres chevaux, de telle façon qu'il put séjourner avec des chevaux sains sans les infecter. Ce n'est que lors de la saillie qu'il était contagifère. Avec les étalons „Frank" et „Boxbart" de même qu'avec les étalons dont parlent Clark, Reeks et Jensen, les observations furent identiques. Il faut donc admettre que le virus ne provient pas de reins, mais de l'appareil génital. Dans le but de résoudre si possible cette question le Dr. Poels décida de faire une injection intrajugulaire de sperme de cet étalon à des chevaux sains. En se basant sur la pathogénie de la Pferdestaupe il faut admettre que le germe se répand dans l'organisme par la voie sanguine puisque, après un temps d'incubation de quelques jours, les régions les plus éloignées du corps sont entreprises simultanément, notamment la système nerveux, la conjonctive, le tube digestif et le tissu cellulaire sous cutané des paupières ainsi que des membres. L'injection intraveineuse de sperme était basée sur ces faits d'observation. Les premières expériences furent faites vers le 15 mai par le Dr. Reeser. L'animal à qui fut injectée $\pm$ 5 c.c. de sperme mélangée à de la solution physiologique de chlorure de sodium

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

présenta après 4—5 jours d'incubation tous les symptômes qu'on peut attribuer à la Pferdestaupe. Par la suite l'expérience fut renouvelée avec du sperme filtré sur bougie Berkefeld et l'on obtint le même résultat. On pouvait encore provoquer la maladie avec du sang ordinaire ou filtré qu'on avait prélevé sur des chevaux préalablement rendus malades par l'injection de sperme.

La maladie se transmettait par contagion dans les écuries où l'on n'avait pas pris de mesures préventives, de telle façon qu'en peu de temps 24 chevaux qui produisaient du sérum en furent atteints. C'est pour cette raison que de nouvelles expériences durent être provisoirement ajournées. Je fus détaché à l'Institut de Sérothérapie de l'Etat le 1er juillet dans le but de faire des études plus étendues sur des maladies infectieuses du cheval, c'est ainsi que ces nouvelles expériences me furent confiées.

Demi-Monde était à beaucoup de points de vue un cheval doux, tant à l'écurie que lors de la saillie. Il était toutefois difficile à ferrer et la palpation des organes génitaux de même que l'exploration ainsi que la prise de la température étaient dangereuses. Il ne supportait pas l'application d'un condom destiné à recueillir le sperme. Chez la jument, l'introduction d'un pessaire ne réussit pas mieux. On reprit le sperme sur un plateau désinfecté placé en dessous de la vulve, immédiatement après le coït. Les gouttes qui tombèrent du penis après la saillie furent recueillies également. Le sperme recueilli de cette façon fut dilué avec du sérum physiologique, puis filtré à travers une mince couche d'ouate afin de retenir les particules solides (smegma).

Afin d'éviter l'introduction d'une partie du filtrat dans le tissu cellulaire sous-cutané, lors de l'extraction de l'aiguille et ce pour empêcher la formation d'abcès, on fit suivre chaque injection de sperme dilué d'une de sérum physiologique au chlorure de sodium. Les animaux d'expériences étaient le plus souvent des chevaux de réforme de l'armée ou bien de jeunes chevaux de remonte. Quelques chevaux de l'armée paraissaient présenter de l'immunité contre la Pferdestaupe. Dans ces cas on pouvait presque toujours observer que la Pferdestaupe avait règné dans leur garnison d'origine. Les chevaux d'expériences furent toujours isolés parceque la Staupe s'était communiquée aux chevaux producteurs de sérum lors des premières expériences du Dr. Poels. On employait presque toujours les mêmes juments pour l'expérience de la saillie, 10 en tout. Presque toutes avaient été atteintes de l'affection lors de l'extension de la maladie dans l'écurie, de sorte qu'après la saillie elles résistaient à la maladie. Deux des juments avaient été fécondées. L'une donnait 2 poulains lors d'un avortement, tandis que la seconde mit au monde un poulain normal mais petit qui succomba d'ailleurs à l'âge de 3 semaines La naissance de ce dernier poulain est d'autant plus remarquable quand on prend en considération qu'on soutirait à cette jument, immunisée contre le charbon bactéridien, au moins 2 fois par mois, 5 à 6 litres de sang.

Expériences au sujet du filtrage du virus de la Pferdestaupe.

Les expériences faites dans le but de confirmer le filtrage de virus de la Pferdestaupe furent les suivantes:

Expériences.

Exp. No. I.

Demi-Monde saillit le cheval No. 59 le 2 juin 1908 le sperme fut recueilli et filtré à travers l'ouate. Immédiatement après on fit une injection de 10 c. c. dans la veine jugulaire du cheval No. 16 en bonne santé.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dates 2 juin 1908	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
37,8	37,6	37,3	37,6	38	38,6	39,2	40,2	39,0	37,4	37,3

Le 8 juin, donc 6 jours après l'injection, le cheval No. 16 était gravement malade il présentait de la dépression cérébrale et de l'inappétencs, de l'oedème des paupières, de la conjonctivité, de la photophobie, et de l'oedème des deux membres postérieures. Le 11 juin l'animal était complètement rétabli.

Exp. No. II.

Le 3 juin la jument No. 59 fut saillie une seconde fois, le sperme recueilli fut mélangé avec une solution physiologique stérile de chlorure de sodium, puis filtré immédiatement après sur bougie Berkefeld; 20 c. c. du filtrat bien clair furent injectés dans la veine jugulaire du cheval No. 23.

Dates	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Temp.	37,4	37,6	37,5	36,8	37,6	39,0	39,3	40,0	38,9	37,6	37,2

L'animal présentait comme autres symptômes: diminution de l'appétit pendant la période fébrile, oedème de l'oeil gauche et des membres postérieurs. La jument saillie No. 59 ne faisait pas la maladie.

Exp. No. III.

Le 9 juin on préleva 300 c. c. de sang à la jument No. 16 (Exp. No. I) alors que'elle présentait une température rectale de 40,2. Le sang fut défibriné, puis on en injecta 10 c. c. dans la jugulaire du cheval No. 32.

Dates	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Temp.	37,1	37,6	37,6	38,1	38,8	39,3	40,0	39,4	37,9	37,1

Exp. No. IV.

Le reste du sang défibriné fut filtré sur bougie Berkefeld: on en injecta 20 c. c. dans la jugulaire du cheval No. 24.

Dates	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Temp.	37,5	37,4	37,1	38,2	37,8	38,9	39,3	39,0	37,4	37,2

Le 14 et le 15 juin les 2 chevaux Nos. 32 et 24 présentaient, comme les chevaux Nos. 16 et 23, après 5 à 6 jours d'incubation, les mêmes symptômes typiques qu'on peut attribuer à la Pferdestaupe.

Dans la suite la maladie s'étendit par contagion naturelle, de telle façon, qu'après peu de temps, 24 des chevaux présents étaient atteints.

Le 15 juillet on reprit deux chevaux reformés de l'École d'équitation d'Amersfoort, il s'agissait d'une jument de 7 ans abandonée pour cause de récidive d'une boiterie et d'une jument poussive de 16 ans. Toutes les deux étaient parfaitement saines à la date du 17 juillet.

Exp. No. V et VI.

L'étalon saillit la jument No. 68, le 17 juillet. Le sperme recueilli fut traité de la façon mentionnée plus haut. A 4 heures de l'après midi on fit une injection intrajugulaire de 10 c. c. aux deux chevaux. La jument de 7 ans réagit de la façon suivante:

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Temp.	37,2	37,8	37,4	37,4	37,3	38,3	38,7	39,5	39,2	37,9	37,4

Comme autres symptômes: inappétence du 22—24 juillet, un peu d'oedème des paupières et des membres.

La jument poussive ne réagit pas à l'injection.

Exp. No. VII.

Le 14 août, l'étalon saillit la jument No. 67. Le sperme recueilli et mélangé à la solution physiologique de chlorure de sodium fut aspiré à travers un filtre Maassen. On en injecta 5 c. c. dans la veine jugulare d'un gros cheval de labour âgé de 5 ans qui ne restait pas à l'écurie de l'Institut de sérothérapie de l'État. Cet animal ne présenta aucune réaction.

Exp. No. VIII.

La jument No. 59 qui avait déjà été saillie plusieurs fois par Demi-Monde le fut à nouveau le 24 août; on lui injecta ensuite par voie sanguine, 10 c. c. du sperme filtré sur l'ouate. Pas de réaction, la jument restait parfaitement saine; — elle avait eu la Pferdestanpe 3 mois auparavant.

Exp. No. IX.

Un cheval réformé fut admis à l'Académie militaire de Breda à la date du 6 septembre. Le même jour on lui fit une injection intraveineuse de 20 c. c. de sperme filtré

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sur l'ouate. Pas de réaction. On s'attendait d'ailleurs à ce résultat négatif, parceque l'influenza avait règné parmi les chevaux de troupe de la garnison de Breda.

Exp. No. X.

Le 8 octobre l'étalon saillit la jument No. 5. Le cheval No. 9 qui était arrivé le 6 octobre reçut, par voie veineuse, 10 c. c. de sperme filtré sur bougie Berkefeld.

Dates	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Temp.	37,6	37,2	37,9	37,5	37,1	37,6	37,8	38,0	38,8	40,1	40,3

	19	20	21	22 octobre
	38,9	37,6	37,1	37,2

Autres symptômes: Inappétence du 16 ou 19 compris, oedème des paupières, conjonctivité, selles molles, oedème sous cutané des 4 membres.

Le 17 octobre on lui soutira un demi-litre de sang qui, après défibrination, fut filtré sur Berkefeld.

Exp. No. XI.

20 c. c. de filtrat furent injectés par voie intraveineuse à une jument de 5 ans, prise le 15 octobre au Dépôt de Remonte.

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26 octobre
Temp.	37,3	37,2	37,7	37,1	37,8	38,0	38,3	39,7	38,1	37,4

En dehors d'une légère diminution de l'appetit, on n'observa qu'une légère infiltration des paupières et de l'oedème aux membres postérieurs.

Deux chevaux a et b furent alors repris à la garnison d'Amersfoort ou règnait la Pferdestaupe, ils présentaient respectivement une température de 40,3 et 40,4 et montraient tous les autres symptômes de Pferdestaupe. Le 23 octobre on leur soutira aseptiquement du sang qui fut défibriné. On ensemença aussi divers milieux de culture avec du sang retiré directement de la veine jugulaire, au moyen d'un trocart à saignée. On fit en outre des préparations microscopiques par frottis, que l'on fixa avec de l'alcool absolu.

Exp. No. XII.

Le 2 novembre le cheval No. 11, originaire du 3e régiment de cavalerie (La Haye), reçut une injection intraveineuse de 20 c. c. de sang filtré sur bougie Chamberland; le sang provenait du cheval No. 6 de Amersfoort qui, du 24 octobre au 2 novembre, avait présenté une température de 37.

Dates	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Temp.	37,4	37,1	37,6	37,4	37,6	37,4	38,0	38,7	38,9	39,3	39,9

	13	14 novembre
	38,7	37,4

L'animal présenta, en outre, les symptômes typiques de la Pferdestaupe. Le 12 novembre on soutira à ce cheval $^1/_2$ litre de sang et on le défibrina.

Exp. No. XIII.

On injecta 10 c. c. de sang défibriné et filtré sur bougie Berkefeld repris sur le cheval No. 11 (Exp. No. XII), dans la jugulaire du cheval No. 12, pris au 2e régiment de cavalerie à Roermonde.

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25 novembre
Temp.	37,5	37,2	37,7	38,2	39,8	40,1	38,2	37,7	37,4

Pendant la période fébrile le cheval ne possèdait pas d'appétit, il était abattu et présentait de l'oedème prononcé des membres postérieurs. Le 21 novembre on lui soutira $^1/_2$ litre de sang qui fut défibriné.

Exp. No. XIV.

Le 28 novembre l'étalon saillit la jument No. 77.

Le sperme recueilli et dilué dans la solution physiologique de chlorure de sodium fut filtré sur bougie Chamberland. Le cheval No. 13 reçut 5 c. c. du filtrat, en injection intraveineuse. Il ne présenta aucune réaction.

Exp. No. XV.

Le 9 décembre l'étalon fit une nouvelle saillie. — 10 c. c. du sperme recueilli et filtré sur ouate d'après la méthode décrite précédement, furent injectés au cheval No. 14 qui avait été pris le 3 décembre, au 4e régiment de cavalerie de Deventer. Cette injection ne fut cependant pas suivie d'une injection avec une solution physiologique stérile au chlorure de sodium.

En rentrant la canule une petite quantité du sperme injecté s'est répandue sous la peau. Quelques jours après il se forma un abcès douloureux, qui provoqua de la

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fièvre. L'abcès fut ouvert après dix jours: le pus renfermait surtout des strepto- et des staphylocoques. A la suite de cette complication il fut impossible de déterminer si l'injection intraveineuse avait été cause de réaction.

Exp. No. XVI.

Dans l'intention de mieux se renseigner si oui ou non le sperme de Demi-Monde était infectant, l'Association Néerlandaise des courses au galop et au trot mit à notre disposition une jument de 2 ans (No. 16) et une autre de 3 ans (No. 17) dont on était certain qu'elle n'avait jamais été atteinte de Pferdestaupe.

Le 10 février l'étalon saillit la jument No. 21.

Le sperme fut recueilli et traité de la façon connue. Le 10 février on fit, à 4h de l'après-midi, les injections intraveineuses suivantes:

10 c. c. à la jument de 3 ans (No. 17)
5 „ „ „ „ „ 2 „ (No. 16)

Jument de 3 ans:

Dates	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Temp.	37,6	37,8	38	38	37,9	38,1	39,2	39,4	39,9	38,4	38,2	38,1	37,8

Jument de 2 ans:

Dates	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Temp.	37,4	37,6	37,8	38	38,1	38,4	39,1	39,3	39,9	38,9	38,4	37,9	37,6

En dehors de cette poussée de temperature on n'observe qu'un léger oedème des membres postérieurs.

Le 16 février on préleva à la jument de 3 ans, qui avait à ce moment 39,2 de température, 1 litre de sang. Une partie de ce sang, défibriné, fut filtré sur bougie Berkefeld et conservé à 37°.

Exp. No. XVII.

Le 12 mars l'étalon fit la saillie, le sperme recueilli fut traité par la méthode connue, puis injecté par voie sanguine à une jument de 6 ans.

Dates	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Temp.	37,4	37,5	37,7	38,5	38,1	39,0	37,7	37,5	37,7	37,3

Le 17 mars le sujet ne consomma qu'une partie de son avoine et présenta de l'œdème des membres postérieurs.

Exp. No. XVIII.

Le reste du sperme qui avait été recueilli le 12 mars fut filtré à travers Chamberland F; 10 c. c. de ce filtrat furent injectés dans la jugulaire d'un cheval qu'on venait d'acheter.

Dates	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Temp.	38,0	38,4	38,4	38,2	38,9	39,6	40,1	38,4	38,6	38,1	37,8

Le 18 mars ce cheval présentait moins d'appétit et un léger œdème des membres postérieurs; le 20 mars il y avait: œdème des membres et des paupières avec hypersécrétion des larmes.

Exp. No. XIX.

Le 14 mars 10 c. c. de sang, défibriné, prélevé sur la jument de 3 ans (17 février) et conservé durant un mois dans un endroit frais, furent injectés sous-cutanément à deux chevaux de remonte, âgés de 4 ans, No. 407 et 304:

Réaction du No. 407:

Dates	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Temp.	37,9	37,6	37,8	38,6	40,3	39,6	39,0	37,7	37,7	37,7	37,7	37,7	37,8

Réaction du No. 304:

Dates	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Temp.	37,7	37,4	37,1	38,2	38,1	39,9	40,1	39,1	39,4	37,5	37,3	37,5	37,4

On observa en outre pendant le stade fébrile chez le No. 407, une diminution de l'appétit et un peu d'œdème des membres postérieurs. Le No. 304 ne présenta que de l'augmentation de la température. Le 20 mars 1 litre de sang fut prélevé aux 2 chevaux, il fut défibriné.

Le 17 mars on fit les injections suivantes à 6 chevaux de remonte, âgés de 4 ans, qui furent isolés les uns des autres.

Exp. No. XX.

10 c. c. de sang, défibriné, soutiré le 17 février à la jument typhique de 3 ans et conservé depuis à la température du laboratoire furent injectés au No. 402:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Temp.	37,8	37,4	37,2	39,2	40,2	38,8	38,8	38,1	37,9	37,4

Pas d'altération de l'appétit pendant le stade fébrile, l'animal ne présenta qu'un peu d'œdème aux membres postérieurs.

Exp. No. XXI.

Le No. 351 reçut, sous la peau, 10 c. c. du sang, défibriné et filtré sur Berkefeld, provenant de la jument typhique de 3 ans (17 février). Ce sang avait été conservé à la température du laboratoire jusqu'au 15 mars:

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Temp.	37,4	37,5	37,4	37,8	38,2	39,8	39,3	38,5	37,9	37,5	37,3

Le 22 mars alors que la température était 39,8 on observa de la diminution de l'appétit et de l'œdème des membres postérieurs. On lui préleva à cette date 1 litre de sang qui fut défibriné.

Exp. No. XXII.

Le No. 308 reçut intra-veineusement 10 c. c. de sang, défibriné et filtré sur Chamberland, provenant de la jument typhique de 3 ans. Ce sang avait été conservé à la température du laboratoire jusqu'au 18 mars:

Avant l'injection:

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Temp.	37,6	37,3	37,8	37,9	38,6	39,7	39,2	38,4	37,2	37,3	37,4

On n'observa qu'une diminution de l'appétit pendant le stade fébrile et un léger œdème aux membres postérieurs.

Exp. No. XXIII.

Le No, 750 reçut en injection sous-cutanée 10 c. c. de sperme filtré sur Chamberland F:

Dates	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Temp.	37,5	37,6	37,8	38,3	38,7	38,8	39,2	39,0	38,3	37,9	37,3

Le cheval présenta un léger abattement durant l'augmentation de la température.

Exp. No. XXIV.

Le No. 388 reçut en injection hypodermique 10 c. c. de sperme dilué dans la solution physiologique au chlorure de sodium et filtré sur bougie Berkefeld:

Dates	17	18	10	20	21	22	23	24	25	26	27
Temp.	37,9	37,9	37,7	37,8	37,8	38,3	39,2	38,4	37,8	37,8	37,7

En dehors de cette légère augmentation de la température aucun autre symptôme ne fut observé.

Exp. No. XXV.

Deux jeunes chevaux, qui n'avaient jamais été atteints de la Pferdestaupe, reçurent au mois de mai une injection de 10 c. c. de sang défibriné qui avait été conservé depuis le 16 février (donc environ 3 mois) à la température du laboratoire. Aucun des deux ne réagit.

Exp. No. XXVI.

Pour se renseigner sur la durée de l'immunité on prit 3 chevaux No. 376—213—273 qui avaient été atteints de la Pferdestaupe pendant le mois de mars 1909 — donc 6 mois auparavant. On leur fit à tous une injection intra-veineuse de 10 c. c. de sang virulent. Aucune réaction n'y fit suite.

	No. 376	213	273
20 nov.	37,9	37,5	38,1
21 „	37,3	37,1	37,3
22 „	37,7	37,8	37,5
23 „	37,6	38,0	37,2
24 „	37,8	37,7	37,4
25 „	37,7	38,1	37,1
26 „	37,5	37,4	37,7

Exp. No. XXVII.

L'étalon „Frank" qui d'après les communications du Collègue Steenbergen et les expériences faites à l'Ecole de Médecine vétérinaire de l'Etat était infectant de la Pferdestaupe pendant les années 1905 et 1906, fut cédé à l'Institut de Sérothérapie de l'Etat quatre ans après sa maladie. On ne parvint plus à infecter des chevaux avec le sperme de cet étalon et, l'injection intra-veineuse de 10 c. c. de sang virulent à cet animal, n'était suivie d'aucune réaction.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:46 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Exp. No. XXVIII.

Le 20 novembre 1909, des chevaux de remonte de 3 ans reçurent, par voie veineuse, 10 c. c. de sperme dilué dans une solution physiologique de chlorure de sodium. Aucune réaction n'y fit suite; on pouvait en conclure que Demi-Monde avait perdu son pouvoir infectant.

Il résulte de ces expériences que la Pferdestaupe pouvait être provoquée:

1⁰ Avec le sperme de Demi-Monde, de même qu'avec le sperme filtré sur bougie Berkefeld et Chamberland.

2⁰ Avec le sang d'un cheval rendu typhique par l'injection du sperme; de même qu'avec du sang filtré sur Berkefeld et Chamberland F.

3⁰ Avec le sang et le filtrat de ce sang sur Berkefeld et Chamberland F provenant de chevaux qui se sont infectés spontanément (épidémie d'Amersfoort).

4⁰ Avec du sang défibriné, de même qu'avec le filtrat de sang à travers Berkefeld et Chamberland F, conservés pendant 1 mois à la température du laboratoire.

Quant à la virulence du germe de Pferdestaupe et à l'immunité acquise, il résulte:

1⁰ Qu'on ne pouvait plus infecter des animaux avec du sang défibriné, provenant de chevaux atteints de Pferdestaupe typique, conservé pendant 6 mois à la température du laboratoire.

2⁰ Que les injections de sang virulent n'étaient pas suivies de réaction chez les chevaux qui avaient été atteints de la Pferdestaupe 6 mois auparavant.

3⁰ Que l'étalon „Frank" qui avait été atteint de la Pferdestaupe 4 ans auparavant, ne présentait aucune réaction après l'injection de 10 c. c. de sang virulent.

Recherches bactériologiques.

On utilisa toutes les méthodes et tous les milieux de culture. Comme le virus se répand dans l'organisme, par la voie sanguine, on composa différents milieux de culture à teneur variable en sérum équin. En outre, la viande de veau fut remplacée par celle du cheval dans la préparation des milieux de culture.

Les différents milieux de culture furent ensemencés:

a) Avec du sang de chevaux présentant la maladie typhique. Après désinfection complète de la peau, on introduisit une canule stérile dans la veine jugulaire et le jet de sang recueilli directement sur le milieu de culture.

Cette opération fut répétée journellement chez les animaux d'expériences qui avaient été infectés avec du sang ou du sperme virulent depuis le premier jour après l'infection ou jusqu'au jour du rétablissement complet du sujet.

b) Avec le filtrat de sang virulent, défibriné, de même qu'avec le sperme après son passage à travers les différentes bougies. Tous les milieux de cultures restèrent stériles, on ne parvint jamais à constater leur multiplication pas même après des jours des semaines ou des mois tant à la température du laboratoire qu'à l'étuve à 37⁰.

L'examen microscopique, pratiqué immédiatement après qu'on avait recueilli le sperme, décela toujours la présence de staphylocoques dorés et blancs, diplo- et streptocoques, Bac. pyocyaneus, Bac. coli et

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bac. subtilis. Les différentes inoculations faites à des souris, des cobayes, pigeons et lapins, avec du sang et avec le filtrat sur bougie du sang ou du sperme virulent, donnèrent toutes des résultats négatifs.

Recherches microscopiques.

On fit des préparations microscopiques par frottis avec du sang extrait directement de la veine jugulaire de chevaux atteints de la Pferdestaupe typique, on en fit journellement et ce jusqu'au rétablissement complet des sujets.

On fit en outre des coupes de sang fixé; on utilisa les différentes méthodes de coloration, mais on ne parvint jamais à découvrir ni des bactéries ni des protozoaires (Trypanosomes, Spirochètes).

Dans les préparations par frottis, obtenues avec du sang qui provenait de 2 chevaux qui avaient été atteints de la Pferdestaupe (l'un après des injections intraveineuses de sperme dilué et de solution physiologique, l'autre par infection naturelle lors de l'épidémie de la Pferdestaupe à Amersfoort), et colorées au bleu de Méthylène de Loeffler on découvrit après de multiples examens soignés à l'oculaire 5 et $^1/_{12}$ immersion à l'huile, quelques rares microdiplocoques dans des globules rouges. Le sang virulent de ces deux chevaux servit à l'ensemencement de différents milieux de culture mais, on n'observa aucun développement. On ne réussit pas non plus à contaminer des chevaux par des injections intraveineuses ou sous-cutanées de milieux de cultures de sérums-bouillons, qui avaient été inoculés avec du sang provenant de ces 2 chevaux et qui avait été conservé plusieurs jours à la température du laboratoire ou de l'étuve. Des recherches étiologiques ultérieures de la Pferdestaupe ne furent pas entreprises, parcequ'avec les moyens dont nous disposions, nous ne pouvions guère espèrer obtenir un bon résultat. Les expériences faites, qui ont pu être si étendues parceque Demi-Monde était contagifère, démontrent jusqu'à preuve du contraire que le virus de la Pferdestaupe est

invisible-ultramicroscopique.

Il me parait à peu près superflu d'ajouter:

Que des étalons qui ont été atteints de la Pferdestaupe ne possèdent qu'exceptionnellement la faculté de transmettre la maladie aux juments par l'acte du coït et, que cette faculté de contamination n'est pas en rapport direct avec l'intensité de la maladie.

Il résulte d'observations, relatées dans la littérature médicale humaine, ce fait de grande importance que des sujets apparemment guéris d'une maladie contagieuse pouvaient devenir des infectants chroniques. Des expérimentateurs ont essayé d'établir le fait par des expériences.

Quand on examine les cas cités dans la littérature, où le virus persistait encore chez les sujets guéris depuis longtemps, on en vient à conclure que le virus peut se conserver dans différents endroits de l'organisme: c'est ainsi que l'on sait que les gonocoques restent virulents dans les produits de sécrétion et les canaux d'excrétion de l'homme ainsi que de la femme, et qu'ils conservent la faculté de provoquer à nouveau l'affection, alors que les 2 patients paraissaient guéris depuis longtemps, et qu'ils n'ont pas subi de nouvelle infection.

On a trouvé le bacille de la diphtérie sur la muqueuse buccale et nasale d'un sujet guéri depuis $7^1/_2$ mois.

Chez l'homme, on a retrouvé le bacille de l'influenza un an après la guérison; Kolle détermina la présence du bacille cholérique dans

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

les selles, 48 jours après la guérison du sujet; les pneumocoques de Fränkel furent retrouvés dans les produits d'expectoration jusque 3 ans après la guérison (Nette). Gotschlich démontra la présence des bacilles de la peste dans les produits normaux d'expectoration chez des personnes guéries depuis 76 jours.

C'est d'ailleurs un fait prouvé: que chez des sujets qui on fait le typhus, la vésicule biliaire renferme encore le bacille typhique après plusieurs mois (Lentz, Herbert, Kutscher, Frosch et Hübner).

Le même fait fut constaté dans des maladies infectieuses des animaux: ce fut le cas pour le rouget des pores (van der Veen).

Durant une période de 30 années, le Dr. Poels a constaté que dans beaucoup de maladies de nos animaux domestiques les porteurs de bacille ont une grande importance tant au point de vue enzootique qu'au point de vue épizootique. Lors d'une conférence faite à Utrecht le 19 avril 1908 il déclara qu'on pouvait observer des porteurs de bacilles dans les cas de pleuro-pneumonie des bovidés, de mammites de la vaches et du mouton, d'avortement et de vaginite, de fièvre aphteuse, de peste porcine et des maladies du poumon chez le porc.

On ne peut affirmer où Demi-Monde conservait le germe à l'état virulent, on ne peut pas admettre que l'ultra-visible se trouve dans le sang et s'élimine par voie des testicules, l'étalon ayant toujours été sain. Il parait peu probable qu'après la guérison les testicules aient subi une modification chronique ou que le virus y soit resté à demeure, parceque les testicules étaient normaux et l'étalon fécond. On ne pouvait pas admettre que le virus était en état de vivre et de végéter sur la muqueuse de voies urinaires. Dans ce cas il aurait été éliminé avec l'urine, ce que aurait provoqué l'infection. La vésicule séminale et la prostate paraissent seules être le siège le plus probable de l'infection. Cela paraît le plus propable pour les vésicules séminales, ces organes fonctionnant le moins.

	Février										Mars		
No.	19e	20e	21e	22e	23e	24e	25e	26e	27e	28e	1e	2e	3e
844	37,4	37,2	37,3	37,2	38,7	37,4	38,7	**39,8**	38,3	37,7	36,9	37,2	37,6
107	38,1	38,2	38,1	37,7	38,0	38,3	38,4	38,0	**38,9**	37,1	37,7	37,4	37,0
702	37,7	37,8	37,7	37,7	38,6	37,7	38,2	38,9	**39,6**	37,3	37,8	37,5	37,1
838	38,2	38,0	38,1	38,3	37,6	37,2	**40,0**	39,5	37,4	37,5	38,6	37,3	37,6
263	37,5	37,6	37,7	37,5	37,9	38,0	38,7	39,2	**39,3**	37,0	38,1	37,9	37,3
853	37,0	37,6	37,1	37,3	38,4	37,1	38,0	38,6	**39,3**	36,9	37,8	37,0	37,0
666	37,8	37,6	37,5	36,2	37,5	37,6	39,0	39,2	**40,0**	39,0	37,2	36,7	37,2
687	37,6	37,7	37,8	37,5	**39,1**	38,1	37,5	**38,6**	38,1	38,0	37,3	36,9	36,7
845	38,0	37,5	37,3	37,6	**39,1**	38,2	38,5	38,9	**39,4**	39,3	37,7	37,5	37,6
284	37,5	37,4	37,0	37,8	37,4	37,0	37,4	38,6	**38,9**	37,0	37,5	36,6	36,5
698	37,6	37,2	37,3	37,0	37,4	37,5	38,0	38,0	**39,1**	38,9	37,6	37,0	36,9
287	38,0	37,7	37,5	37,7	38,9	38,3	38,3	38,2	**39,5**	38,3	37,5	37,7	37,0
745	38,1	38,0	37,5	37,7	**39,1**	37,9	38,1	38,2	**39,1**	38,7	37,3	36,9	36,9
290	37,7	37,4	37,6	37,0	38,6	38,2	**39,0**	38,4	38,5	38,2	37,0	37,5	37,2
857	37,8	37,8	37,3	37,2	38,3	37,2	37,9	38,5	**38,5**	38,0	38,4	37,9	36,8
720	37,6	37,4	37,5	37,5	37,5	36,9	38,0	38,4	**39,0**	38,7	37,6	36,9	36,7
79	37,8	37,5	37,8	37,5	37,7	37,6	37,9	38,6	**39,9**	39,3	37,8	36,9	37,1
830	37,2	37,4	37,3	36,8	38,2	37,6	38,4	**38,5**	38,0	36,9	36,5	36,8	36,7
780	37,7	37,7	37,6	37,4	38,1	37,7	38,4	38,0	**39,1**	39,0	37,6	37,2	36,2
199	37,7	37,6	37,4	38,0	38,8	38,1	38,6	38,8	**39,6**	38,7	37,6	37,0	37,3
763	37,6	37,3	37,2	37,7	37,8	37,9	38,3	38,9	**39,8**	38,7	37,8	37,1	36,3
646	37,5	37,5	37,4	37,8	**39,2**	39,3	**39,4**	39,1	39,1	38,3	37,1	37,0	37,7
262	37,9	37,3	37,0	37,5	39,0	38,3	38,4	**39,3**	**39,2**	37,6	37,1	37,4	36,8
848	38,2	37,6	37,1	37,5	38,3	37,3	38,4	**39,1**	**39,3**	38,3	37,5	37,4	37,4
641	37,8	37,6	37,6	37,5	37,7	37,5	38,8	**38,6**	**38,6**	36,3	38,0	37,3	37,4
		1r	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	9e jour après l'injection.			

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Après les intéressants travaux du Collègue Gallandat Huet relatifs à la présence de germes dans les vésicules séminales:

a) chez des chevaux, taureaux et verrats abattus

b) chez des cobayes qui avaient été infectés artificiellement avec différents germes.

On peut admettre avec plus ou moins de certitude que dans ce cas si le virus de Pferdestaupe siègeait dans les vésicules séminales de Demi-Monde et qu'il y restait vivant.

Demi-Monde conserva cette faculté d'infecter durant près de 3 ans et fut en conséquence écarté pendant tout ce temps de l'élevage. Actuellement, il est de nouveau parfaitement apte à faire son service.

Expériences relatives à l'Immunisation active contre la „Pferdestaupe".

Dans le courant des expériences relatives à la filtration du contage de la „Pferdestaupe" on s'aperçut que la virulence du sperme de Demi-Monde s'atténuait progressivement. Il parut entre autres, à l'expérience No. 16, que la jument de 2 et celle de 3 ans, réagirent seulement à un faible degré après l'injection directe, intraveineuse de sperme. La température atteignit le point le plus élevé soit 39,4 et 39,9 le 7e et 8e jours après l'injection, tandis qu'on ne put noter, comme autres symptômes, que: abattement, diminution de l'appétit et légère tuméfaction des membres postérieurs. On supposa donc que le sang défibriné de ces 2 jeunes juments pourrait être utilisé comme vaccin. Pour contrôler cette hypothèse, l'autorisation fut demandée pour faire des expériences préliminaires avec 25 jeunes chevaux du Dépôt de Remonte, Cette autorisation obtenue, on put entreprendre le 19 février 1909 les expériences en question. Chaque cheval reçut sous-cutanément ± 5 c. c. de sang défibriné de la jument de 3 ans, extrait le 17 février, lorsque la température de celle-ci était de 39,4° C. La réaction fut la suivante (voir table des températures). Tous les 25 chevaux réagirent à l'injection.

Quatre de ces 25 chevaux ne présentèrent pas la température de 39° C chez 2 des chevaux on releva la température la plus haute: 40° C. Chez les autres, la température oscilla entre 39 et 40° C. L'élévation thermique débuta le 4e, 5e et 6e jour après l'injection, pour atteindre le maximum le 7e et le plus fréquemment le 8e jour. Le 10e jour après l'injection, l'état de tous les chevaux était redevenu normal.

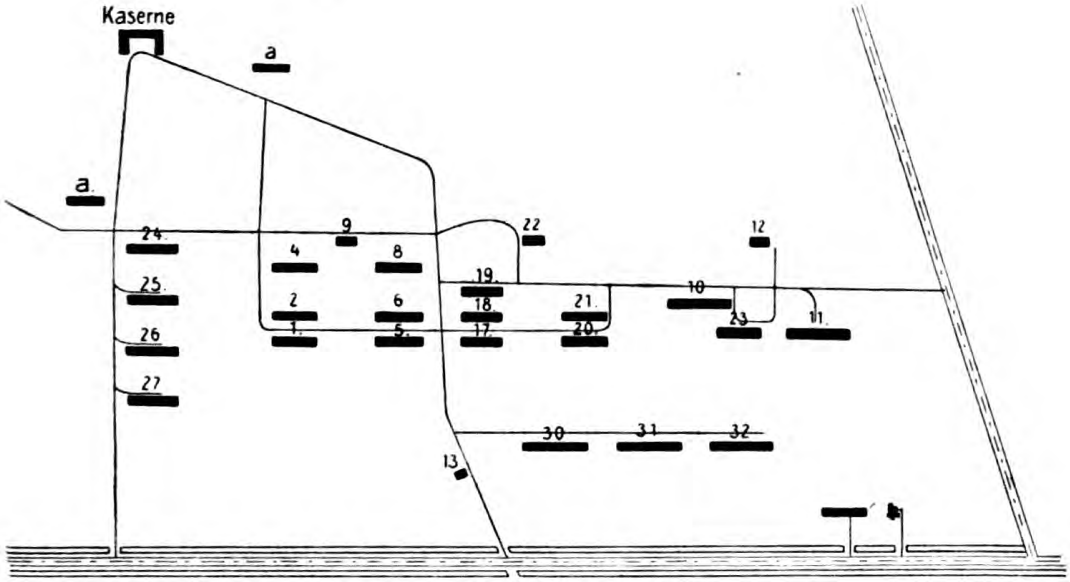
Les autres symptômes furent les suivants: du 5e au 8e jour (inclus) après l'infection, durant l'élévation de la température, les chevaux étaient abattus et montraient peu ou point d'appétit. Ils présentaient en outre: tuméfaction des paupières, ptosis, conjonctivite, œdème des membres. Le pouls (60—70) et la respiration étaient accélérés durant la période fébrile.

Les muqueuses visibles étaient plus ou moins injectées. Chez quelques-uns il se produisit un léger jetage nasal, clair, s'éliminant par gouttes; l'auscultation et la percussion du thorax donnèrent toujours des résultats négatifs. Symptômes légers de catarrhe intestinal (crottins ramollis), la muqueuse buccale était chaude, sèche, chargée. Les ganglions lymphatiques perceptibles étaient normaux. Quelques chevaux présentaient de la polyurie. L'urine était acide et albumineuse.

La durée moyenne de la maladie était de ± 10 jours. Les divers symptômes disparurent progressivement, au fur et à mesure de la décroissance de la fièvre. Les animaux restaient encore plus au moins affaiblis un certain temps après la guérison.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ces 25 chevaux se trouvaient dans l'écurie No. 4 (voyez le plan du Dépôt de Remonte). L'écurie No. 4 appartient à la série d'écuries Nos. 1, 2, 4 et 5, dont le personnel comprend 1 caporal et 12 hommes, et à la tête duquel se trouve un brigadier. Il y avait donc grand danger de voir le personnel contaminer les chevaux de ces écuries infectées. Cela s'observa seulement pour les chevaux de l'écurie No. 5. La cause en fut,



Remonte Depôt à Milligen (s à 5000).
9 Infirmerie. *6* Écurie des chevaux du train. *a* Magasin de fourage.

qu'un cheval infecté de l'écurie No. 4, fut introduit le 9e jour après l'injection, pour plaie, dans l'écurie des malades et avait été mis là en contact avec un cheval de l'écurie No. 5. Vingt-cinq chevaux qui se trouvaient hébergés dans cette écurie, tombèrent malades et présentèrent les mêmes symptômes. Dans ce cas la „Pferdestaupe" se termina aussi favorablement. La maladie resta localisée aux écuries No. 4 et 5, quoiqu'à partir de 8 heures du soir, les 2 caporaux de service inspectassent durant deux heures toutes les écuries, et que le brigadier qui avait le service de surveillance dans ses attributions, circulat plusieurs fois par jour dans les diverses écuries, et quoique tout le personnel des différentes écuries séjournât dans les mêmes salles à manger et dortoir, en d'autres termes, quoiqu'ils étaient constamment en contact entre eux.

De ce qui précède il faut conclure que l'infection de la „Pferdestaupe" se fait de cheval à cheval et non pas par „Zwischenträger" (porteurs intermédiaires, personnes, foin, paille, harnais, termomètres, etc.). Pour confirmer cette assertion il doit être noté qu'en février 1909 la „Pferdestaupe" règnait parmi les chevaux de troupe de l'Artillerie de campagne d'Amersfoort. Ces chevaux, ainsi que ceux de l'Ecole d'équitation, se trouvaient sous le même toit. Ces derniers chevaux était simplement séparés des premiers par un mur. L'épidémie resta limité aux chevaux d'artillerie de campagne.

Comme la vaccination des 25 chevaux de Remonte pouvait être considérée comme établie, on demanda l'autorisation d'inoculer les autres chevaux de remonte (± 550).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Cette autorisation obtenue, on injecta sous-cutanément à ces animaux, le 20, 22, 23 et 24 mars ± 5 c. c. de sang défibriné (mélange d'une solution physiologique de chlorure de sodium stérilisée). Le sang virulent provenait des chevaux Nos. 407 et 304 atteints de la „Pferdestaupe" (voir Expér. 19) et du cheval No. 351 (voir Expér. 21). Le résultat de ces vaccinations fut le suivant:

La plupart des chevaux infectés présentèrent le 4e et 5e jour après l'injection, une élévation de température. La période d'incubation varia entre 3 et 5 jours. La température s'éleva jusqu'au 6e ou 7e jour et atteignit le maximum le 7e ou 8e jour après l'injection, pour tomber ensuite brusquement, de façon que le 10e jour, sauf quelques rares exceptions, elle était redevenue normale. Une dizaine de chevaux vicieux ne furent pas injectés à cause du danger pour l'opérateur et les aides. Ils furent néanmoins infectés par les chevaux voisins; les symptômes se manifestèrent environ le 2 et 3 jours plus tard.

Quelques chevaux seulement ne présentèrent d'autres symptômes que la courbe typique de la température. Pendant l'élévation thermique tous les chevaux étaient somnolents, et ne possèdaient que peu d'appétit: chez quelques uns seulement on observa de l'anorexie. Quand l'appétit était altéré, la digestion de l'avoine se faisait difficilement et les selles étaient ramollies (proctitus). Comme d'autres symptômes on observa: conjonctivite catarrhale, œdème du tissu cellulaire sous conjonctival et des membres. Les 1ers symtômes prédominaient chez certains animaux, chez d'autres, les seconds. Ces symptômes se présentaient aussi séparément.

Les chevaux irlandais de 5 ans qui se trouvaient le plus longtemps dans le dépôt, donc les plus vigoureux (achat 1907), et qui séjournaient dans l'écurie présentant les meilleures conditions hygièniques réagirent le plus faiblement. Tandis que chez les chevaux indigènes, se trouvant depuis peu de temps dans le dépôt (achat fin 1908 et janvier 1909) la réaction fut la plus typique. Ces chevaux étaient moins vigoureux et leurs conditions hygièniques moins favorables. La température de ces chevaux indigènes s'éleva au moins à 40° C; chez 2, elle atteignit les maxima de 41,3 et 41,7° C, alors qu'ils étaient atteints d'une façon frappante de troubles digestifs de conjonctivite et d'œdème des membres. Un cheval indigène ne montra aucune réaction, ce qui probablement peut être attribué à l'immunité. Chez douze chevaux on observa de la diarrhée, notamment le 7e, 8e ou 9e jours après l'inoculation; celle-ci dura seulement 1 ou 2 jours, au maximum 3 jours (1 cas). Trois de ces chevaux présentèrent en même temps que la diarrhée, des symptômes de coliques. Le cheval No. 562, qu'on savait être sujet aux coliques et qui alors avait la fatale habitude de se laisser tomber brusquement sur le sol, succomba subitement; l'autopsie démontra que la mort était la conséquence d'une rupture de la rate (hémorrhagie interne).

La jument indigène No. 138 avorta et ce sans malaise subséquent. Chez un certain nombre de chevaux il se produisit, par gouttes, un léger jetage nasal, clair.

Durant la maladie, 8 chevaux présentèrent de la „toux", tandis que chez un cheval on put relever les symptômes caractéristiques d'une pneumonie lobaire. La toux, ainsi que cette pneumonie, furent attribuées à une infection secondaire streptococcique, parceque l'affection pulmonaire se termina favorablement par le traitement au moyen du sérum antipneumostreptococcique. Un cheval indigène présenta concomittement de la gourme bénigne, abortive; l'issue fut favorable. (Les ganglions de

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

l'auge ne s'abcédérent point) à la suite d'une injection de sérum contre la gourme bénigne.

Dans l'écurie No. 6, où se trouvaient hébergés 40 vieux chevaux (chevaux du train), on ne releva aucun cas de „Pferdestaupe".

Se basant sur ces résultats favorables, il est donc désirable, dès que la „Pferdestaupe" typique se présente dans des écuries militaires ou particulières (de halage, de tramways, de voiturage), d'injecter sous cutanément et ce le plus rapidement possible, aux chevaux cohabittant avec le malade, du sang de celui-ci.

Il est absolument nécessaire que ces chevaux soient placés au repos complet. Alors tout danger sera écarté.

Si, dès que la „Pferdestaupe" et constatée, on inocule tous les chevaux, ils tomberont tous malades au même moment, et se rétabliront simultanément. Le cours de la maladie est ainsi considérablement raccourcie, le rétablissement se produit endéans les 14 jours et la désinfection ultérieure sera rendue ainsi efficace.

Dans les garnisons, les chevaux qui ont été inoculés ne resteront pas aussi longtemps hors de service, car 4 semaines après le rétablissement on peut déjà exiger des animaux un travail léger et ils seront capable de reprendre progressivement leurs exercices. Il n'en sera pas ainsi, si on laisse suivre à l'épizootie son cours habituel.

Ces inoculations sont indispensables quand des complications internationales sont imminentes.

Elles présentent encore une grande importance pour d'autres raison, non seulement pour les chevaux militaires mais encore pour les chevaux des particuliers. Parmi les 600 chevaux, du dépôt de remonte qui étaient atteints de la „Pferdestaupe" vaccinale une douzaine seulement, à un examen attentif, montrèrent de la „toux" et, un unique cheval fut atteint de pneumonie.

De ces observations je pense pouvoir conclure, que les altérations des organes respiratoires ne peuvent être considérées comme symptômes de la „Pferdestaupe". Ces affections sont considérées par moi comme des complications, conséquences d'infections secondaires, spécialement de streptococcique.

L'éminent Prof. Dickerhoff dénommait la „Pferdestaupe", la „Brustseuche": „influenza catarrhal et influenza pectoral".

Je proteste énergiquement contre ces appelations et ce pour les raisons suivantes:

I° parceque les altérations des organes respiratoires font défaut dans le cours normal de la „Pferdestaupe";

2° parceque la „Pferdestaupe" et la „Brustseuche" sont étologiquement tout à fait différentes, que cliniquement elles sont caractéristiques et que lorsqu'elles évoluent sans complication, elle n'ont absolument rien de commun.

On recontre toutefois dans la littérature, des communications où l'on affirme le contraire.

Il résulte de ce qui suit, que la Pferdestaupe et la Brustseuche sont des affections indépendantes, caractéristiques.

Depuis l'institution du dépôt de remonte, en octobre 1886, il ne s'est pas écoulé une année sans que la Brustseuche n'eut été constatée sur les jeunes chevaux de remonte. Dans l'écurie No. 4, il ne s'était pas encore produit de cas de Brustseuche la avant les expériences d'immunisation active contre la Pferdestaupe. Le 19 février, l'inoculation

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

fut pratiquée avec résultats favorables, déjà signalés. L'état des 25 chevaux inoculés était revenu à l'état normal au 1er mars. Un mois plus tart, le cheval No. 867 de l'écurie No. 4, fut traité pour Brustseuche, ce ces fut suivi d'un 2d, 14 jours plus tard et, durant le mois d'avril 19 chevaux souffraient encore de cetta affection, soit 11 des 25 chevaux.

Etáient atteints de Brustseuche.

No. 867 du 31 mars au 15 avril	No. 780 du 26 avril au 10 mai
„ 698 du 14 avril au 15 mai	„ 287 du 23 avril au 14 mai
„ 263 du 15 avril au 26 avril	„ 763 du 28 avril au 10 mai
„ 745 du 15 avril au 28 avril	„ 646 du 29 avril au 12 mai
„ 844 du 17 avril au 10 mai	„ 79 du 30 avril au 10 mai
„ 290 du 25 avril au 18 mai	

Il ne s'était pas présenté de cas de Brustseuche, non seulement dans l'écurie No. 4 mais encore dans les écuries Nos. 8 et 17, avant les inoculations de la Pferdestaupe des 22 et 23 mars. Pendant les mois d'avril et de juin, la Brustseuche fut constatée sur 7 des 19 chevaux dans l'écurie No. 8 et sur 8 des 21 chevaux de l'écurie No. 17. La Brustseuche avait règné en 1908 dans les écuries Nos. 1, 2, 11, 12, 13, 23, 27 et 30, et après le 1er janvier 1909 aucun cas de cette affection ne s'était plus produit, tandis que dans les écuries Nos. 10, 21, 28 et 31 la Brustseuche avait régné seulement durant les mois de janvier et de février 1909. Comme il a été signalé, tous les chevaux de ces écuries, après l'immunisation du 20—24 mars, étaient atteints de Pferdestaupe typique. Aucun cas nouveau de Brustseuche ne s'étant plus produit, à partir du mois de mars, le Collègue Dr. Gallandat Huet, qui était chargé du service vétérinaire du dépôt de remonte, pensa que l'enzootie 1908—1909 de la Brustseuche, pouvait être considérée comme probablement terminée, quoique la Brustseuche n'eut pas encore règné dans les écuries Nos. 4, 8 et 17. Conséquemment les inoculations contre la Pferdestaupe furent pratiquées les 20—24 mars par un temps très favorable (temps clair, à la gelée). L'enzootie de Brustseuche ne parut pas complètement terminée et comme il a déjà été indiqué, plusieurs cas de Brustseuche se présentèrent pendant les mois d'avril-juin dans les écuries Nos. 4, 8 et 17. Pourtant, durant les mois d'avril, mai et juin, plusieurs chevaux des écuries Nos. 18, 20, 23, 25, 26 et 29, après l'immunisation contre la Pferdestaupe, furent mis en traitement, comme il ressort du tableu suivant:

Ecurie	Nombre de chevaux	Nombre de chevaux qui étaient atteints de Brustseuche avant l'immunisation contre la Pferdestaupe	Nombre de cas de Brustseuche après l'immunisation contre la Pferdestaupe
18	32	7	6
20	25	16	3
23	17	8	4
25	30	14	3
26	25	11	3
29	38	16	6

Il résulte donc que la Brustseuche et la Pferdestaupe sont deux affection indépendantes.

Dans une étude approfonté, comprenant les résultats de mes recherches bactériologiques et sérologiques durant les années 1908—1910 dans l'Institut sérothérapique de l'Etat et des études cliniques durant les enzooties 1910—1911 et 1911—1912, au dépôt de remonte de Milligen, je pense pouvoir déclarér:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1° que la Brustseuche des chevaux est un catarrhe des premières voies respiratoires;

2° que les pneumo- et pleuropneumonies qui se présentent au cours de la Brustseuche doivent être considérés comme des complications résultant d'une infection pulmonaire secondaire, par les diplostreptocoques se trouvant dans les premières voies respiratoires. A ces germes sont ordinairement associés des staphylocoques mais aussi, avec des bacilles ovoïdes (Lignières) et des coli bactéries. Les diplostreptocoques occupent le place principale parmi les microorganismes qui jouent un grand rôle étiologique dans le catarrhe primaire, et

3° que les affections secondaires telles: le cornage, la fourbure, le typhus petéchial, les synovites tendineuses et articulaires, les ophtalmies sont la conséquence de l'action des toxines produites spécialement par les streptocoques sus-mentionnés.

Sans doute, la „Pferdestaupe" prédispose aux affections des organes respiratoires et c'est spécialement à cette raison, que l'on doit attribuer la confusion fréquente.

Comme preuve de ces affirmations, je rapporterai les observations suivantes.

En 1908 il se présenta plusieurs cas de „Pferdestaupe" dans les environs d'Ede. D'après les communications du Collègue Abspoel, quatre chevaux sucbombèrent par pneumonie, par suite du recours tardif Médecin vétérinaire. Trois de ces chevaux faisaient le service chez des cammionneurs, 1 était utilisé comme cheval de labour. Ces 4 chevaux travaillaient régulièrement.

Alors que la „Pferdestaupe" règnait à Rotterdam, le Dr. Poels fit durant le rude hiver 1890/91 les observations intéressantes suivantes. Le transport par eau était empêché par suite de la congélation de la Meuse, de sorte qu'une grande partie des marchandise restaient accumulées et que les cammionneurs étaient surchargés de travail.

Il était donc impossible de réserver le repos nécessaire aux chevaux atteints de „Pferdestaupe". Malgré les avertissements formels de n'exiger aucun service de ces animaux, la plupart des propriétaires ne pouvaient les laisser inactifs. Il en résulta, que ± 3 à 4 jours après les chevaux succombèrent à une pneumonie aiguë. Les sujets nouvellement achetés en remplacement des chevaux ayant succombés, malgré le signalement du danger, furant placés dans la même écurie et subirent le même sort. Le nombre de chevaux perdus durant cette épidémie de «Pferdestaupe», fut très considérable.

Si on peut accorder le repos nécessaire au malade atteint de „Pferdestaupe", la maladie évoluera d'une façon bénigne. Cela résulte clairement des résultats des inoculations contre la „Pferdestaupe" dans le dépôt de remonte et des statistiques vétérinaires militaires de différents pays. Le % des pertes s'élève seulement à 0,5 % grâce à la mise immédiate hors de service et le séjour au grand air (bivouac). Ce % de sinistre est provoqué principalement par les chevaux les premiers infectés et ce: 1° parceque l'épizootie n'a pas été constatée à temps; 2° parceque les malades infectés n'ont pas été mis à temps hors de service.

Les morts subites sont provoquées le plus souvent par pneumonie secondaire. Ce n'est qu'après un pareil sinistre et après que l'on a constaté que plusieurs chevaux sont malades, que l'affection est „diagnostiquée".

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

J'ai pu recueillir de tels faits dans les garnisons. Si durant l'évolution de la „Pferdestaupe" ou peu de temps après la guérison de l'affection il se présente une affection pulmonaire secondaire, conséquence de ce que l'animal avait du reprendre trop rapidement son service par un temps défavorable, le pronostic doit être défavorable, à moins que l'on ait recours à temps aux soins du médecin vétérinaire, et que par l'emploi du sérum contre la Brustseuche du cheval, c'est-à-dire un sérum antipneumostreptococcique et un sérum contre les bacilles ovoïdes, on peut combattre l'altération pulmonaire. Dans la majorité des cas on doit attribuer ces affections pulmonaires secondaires aux pneumostreptocoques, qui sont ordinairement associés à des staphylocoques, et à d'autres germes (Bac. ovoïdes; Bac. coli; Bac. subtilis.) Reçoit-on un pareil malade en traitement et si les symptômes typiques de la „Pferdestaupe", tels que oedème des paupières, ptosis, conjonctivite, tuméfaction sous cutanée des parties inférieures des membres ne sont plus perceptibles, la distinction clinique avec la „Brustseuche" est difficile, ce qui fait comprendre que dans la pratique la „Pferdestaupe" est fréquemment confondue avec la „Brustseuche". Il est souvent fait usage du mot „Influenza", sans addition des noms „Pferdestaupe" ou „Brustseuche", ce qui laisse sous entendre que l'on n'est pas en état d'établir un diagnostic précis.

La détermination précise de la dénomination exacte des 2 maladies me semble aussi très désirable au prochain Congrès international de Médecine vétérinaire de Londres, en 1914. Expérimentalement, il est possible de définir les 2 maladies d'une façon plus exacte. Comme la „Pferdestaupe" est une bactériémie — le virus ultravisible se trouve dans la voie sanguine — et que la „Brustseuche" est une toxémie, ce qui sera prouvé ultérieurement dans une étude detaillée — (il est absolument impossible de transmettre la „Brustseuche" avec du sang provenant d'un malade atteint de cette affection), on peut obtenir selon mes vues des résultats précis, par inoculation sous-cutanée de quelques c. c. de sang si durant l'affection pulmonaire secondaire, au cours de la „Pferdestaupe", le sang circulant renferme encore du virus de la „Pferdestaupe".

Pour les chevaux des troupes et plus spécialement pour les jeunes chevaux de remonte, les inoculations de la „Pferdestaupe" présentent une grande importance. Comme je l'ai déjà relaté, le Dr. Poels, a constaté dans plusieurs écuries de la Campagnie des Tramways de Rotterdam que la „Pferdestaupe" éclatait parmi les animaux nouvellement achetés, qui étaient hébergés à côté des sujets ayant été atteints de la „Pferdestaupe" depuis plusieurs mois. J'attache une grande importance à ces observations et ce quant aux inoculations contre la „Pferdestaupe" chez les jeunes chevaux de remonte. Après m'être renseigné d'une façon précise, j'ai la conviction que sauf lors des inoculations contre la „Pferdestaupe" en février et mars 1909, cette affection n'a plus règné dans le dépôt de remonte durant les 12 dernières années.

Il est livré annuellement aux divers régiments et dépôts, dans le courant des mois d'août et de septembre $\pm$ 450 chevaux. De nombreuses preuves ont été recueillies de ce que les jeunes chevaux de remonte non immunisés contre la „Pferdestaupe" souffraient de cette affection quelques semaines après leur arrivée dans les garnisons et, donnaient ainsi lieu à une épizootie qui évoluait sous la forme abortive chez les chevaux plus âgés qui ont été atteints 2 à 3 ans (et plus) auparavant de cette affection. En 1907, étant en garnison à Bergen-op-Zoom, je pus faire une telle observation. Environ 40 chevaux furent dirigés sur Bergen-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

op-Zoom immédiatement après leur achat chez l'éleveur, pour l'organisation d'une nouvelle batterie. Quelques semaines après leur arrivée, la „Pferdestaupe" règné parmi les jeunes chevaux. Sous le même toit de l'écurie dans laquelle logeait ces animaux, non totalement isolés par des murs, se trouvaient les chevaux d'une autre batterie, qui, avaient été atteint de la „Pferdestaupe" à Bois-le-Duc, environ 3 ans avant. Par suite de l'évolution concommittente de la „Pferdestaupe", et de gourme bénigne l'épizootie se présenta sous une forme grave parmi les jeunes chevaux, dont 3 succombèrent à la suite de pneumonie secondaire. La „Pferdestaupe" évolua favorablement parmi les chevaux plus âgés de l'autre batterie, ce qui devait être attribué à l'immunité partielle existante. L'élévation de la température fut de 1,5° C au dessus de la normale, tandis que d'autres symptômes tels que: troubles des l'appétit, oedème des paupières et des parties inférieures des membres, aparaissaient séparément ou conjointement, à un faible degré, et ce seulement durant 1 à 2 jours.

N'est-il pas remarquable, que précisément en 1909 et 1910 lors de la livraison des jeunes chevaux de remonte, qui avaient soufferts de la „Pferdestaupe" d'inoculation au dépot de remonte, il ne se présenta pas d'épizootie de „Pferdestaupe" dans les diverses garnisons?

A peine eut-t-on livré en 1911, dans le courant du mois d'août, à l'artillerie montée d'Arnhem, des jeunes chevaux de remonte, que quelques semaines après, la „Pferdestaupe" règnait parmi les chevaux de troupes. (C'était pour savoir le résultat de ces observations que la publication de ce travail a été tardée.)

Ce fait est d'autant plus frappant que plusieurs cas de cette affection se sont présentés parmi les chevaux des particuliers. Ceci confirme donc qu'il est désirable d'infecter les jeunes chevaux de remonte de la „Pferdestaupe" d'inoculation, durant leur séjour dans le dépôt de remonte.

Complémentairement, la question suivante demande encore à être résolue. Quel est le moment le plus propice pour faire l'inoculation? La réponse à cette question doit être: le plus rapidement possible après leur arrivée dans le dépôt de remonte et ce pour les raisons suivantes:

1° Parceque l'on dispose alors au moins encore d'une année pour mettre les chevaux en état et pouvoir les livrer favorablement conditionnés.

Il sera inutile de dire, que la „Pferdestaupe" affecte plus vite les animaux jeunes et les faibles, de sorte qu'il faut absolument les épargner au moins durant 8 semaines après leur rétablissement, et

2° pour empêcher la récidive des synovites tendineuses qui se produisent chez certains animaux atteints de Brustseuche; en d'autres termes, la „Pferdestaupe" doit précéder la Brustseuche qui règne annuellement, enzootiquement dans le dépôt de remonte de Milligen. On ne constata, non seulement des récidives de synovites tendineuses mais encore l'inflammation d'autres séreuses, telles des bursites et arthrites par contusions purent être relevées après les inoculations de la „Pferdestaupe".

Toutes ces affections paraissaient de bonne nature et guérissaient rapidement et sans suites défavorables. Pour ces raisons, il est donc désirable de faire les inoculations contre la „Pferdestaupe" avant l'apparition de la „Brustseuche".

En me basant sur ce qui précède, je pense pouvoir conseiller fortement ces inoculations contre la „Pferdestaupe" aux dépôts de remonte. Pour les mêmes raisons aussi je les conseille dans les écuries des chevaux de halage, de tramways, et des sociétés de voiturage; je dois toutefois

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

recommander la prudence dans les centres d'élevage, afin d'éviter de provoquer des porteurs actifs de germes, quoique ce danger soit peut être très minime.

L'avenir nous apprendra probablement que cette crainte n'est pas fondée et, qu'avec une telle méthode, l'inoculation sous-cutanée de quelques c. c. de sang ou du contenu de vésicule, dilué ou non avec une solution physiologique de chlorure de sodium, on pourra obtenir des résultats positifs pour hâter la marche d'une épizootie de fièvre aphteuse à cours bénin.

En février—mars 1909, on fit l'inoculation de la „Pferdestaupe" à ± 600 chevaux de remonte. Environ 6 mois après arrivèrent 550 jeunes chevaux de diverses parties du pays et de l'étranger (Irlande). Aucun de ces chevaux ne présenta la „Pferdestaupe". Les risques de créer des porteurs de germes ne sont probablement pas aussi grands, d'autant plus, que dans la littérature relative aux étalons, il y est seulement fait mention d'un petit nombre d'observations. De ce qui précède, il ressort qu'il est à conseiller d'infecter artificiellement les chevaux de remonte lors de l'arrivée dans les dépôts, et au début des épizooties parmi les chevaux militaires et des particuliers.

Des recherches précèdentes il découle.

1° que le virus de la Pferdestaupe est ultravisible. L'affection peut être transmise par du sang filtré sur bougie, provenant de chevaux infectés artificiellement ou naturellement.

2° Le virus de la Pferdestaupe peut rester virulent durant un long temps, même 3 années, dans les vesicules séminales d'un étalon sain sous tous les rapports et ce à tel degré que le sujet est un état d'infecter d'autres chevaux, exclusivement au moment de la monte.

3° Après développement de l'affection, la jument saillie infecte de la façon habituelle, les autres chevaux de l'écurie.

4° L'infection d'un cheval à l'autre ne se fait pas au moyen de soi disant „Zwischenträger" (porteurs intermédiaires).

5° La période d'incubation par infection artificielle est de 3—5 jours.

6° Le virus (sang virulent) conservé à la température de la chambre, perd sa virulence endéans les 3 mois.

7° Le cours de la „Pferdestaupe" est bénin (sauf chez les poulains et les juments pleines). Dans les conditions normales le rétablissement se produit du 10e au 12e jour.

8° Pour hâter l'évolution d'une enzootie de la „Pferdestaupe" il est désirable, si on peut leur donner le repos indispensable, d'infecter artificiellement tous les chevaux d'une même écurie, à l'exception des étalons et des juments de reproduction.

9° Il est fort désirable d'infecter artificiellement avec du virus de la „Pferdestaupe", les chevaux de remonte et ce la plus rapidement possible aprrès leur arrivée aux dépôts de remonte.

10° La „Pferdestaupe" ne peut être classé parmi les affections des organes respiratoires, seulement elle prédispose aux altérations secondaires de ceux-ci.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber einen neuen Krankheitserreger der Trypanosomengruppe.

Von Dr. **Georges Dendrinos**, Athen.

Mit 1 Tafel.

Im April 1911 habe ich in der Griechischen Aerztlichen Gesellschaft zu Athen einen Vortrag über eine eigentümliche Erkrankung, die in Nordkephalonien vorkommt, gehalten und dabei mikroskopische Präparate, die durch Milzpunktion gewonnen wurden, demonstriert.

Die dortigen Aerzte benennen die Krankheit „Aplopinako", wegen der tellerartig anschwellenden Milz; sie tritt in drei Stadien auf und kann sich durch 3—4 Jahre hinziehen.

Die Erkrankung beginnt mit Schwächezuständen und mäßigem Fieber; im zweiten Stadium schwillt die Milz allmählich an unter zeitweiliger Unterbrechung des Fiebers. Im dritten Stadium reicht die Milzanschwellung bis zur Fossa iliaca, mit gleichzeitiger tellerartigen Verflachung über den ganzen Bauch; das Fieber erreicht eine Höhe bis zu 41°. Fast immer beobachtet man dabei eine Leberanschwellung. In diesem Stadium tritt auch öfters ein toxisches Exanthem auf, das den ganzen Körper bedeckt und fast immer einen tödlichen Ausgang nimmt.

Ich will mich in weitere Erörterungen darüber nicht einlassen, da über den klinischen Verlauf der Krankheit Dr. Pietro Alivisato schon im Jahre 1901 auf dem Kongreß in Athen berichtet hat.

Ich selbst habe später über das klinische Bild an der Hand von 5 Fällen, deren Krankheitsgeschichten ich ebenfalls dem dort ansässigen Herrn Kollegen Dr. P. Alivisato verdanke, genaue Angaben gemacht [1]).

In meinem damaligen Vortrage betonte ich nachdrücklich, daß es sich nicht um Kala-Azar handle, sondern daß der in den Milzausstrichen nachweisbare Erreger ein die Mittelstufe zwischen Kala-Azar und Piroplasmen einnehmendes Protozoon sei.

Ich habe mich auch weiter mit der Erforschung dieses Parasiten eingehend beschäftigt und konnte noch bei 2 weiteren Fällen an wiederholt durch Milzpunktionen gewonnenen Präparaten, die nach Giemsa und Leishman gefärbt waren, dieselben Mikroorganismen beobachten, welche in Blutpräparaten nur spärlich und schwierig aufzufinden waren.

Gelegentlich meines Aufenthaltes in Leipzig durfte ich Herrn Geheimen Rat Marchand meine Präparate vorlegen.

Durch mikrometrische Messungen und vergleichende Untersuchungen von Milzschnitten des früher von ihm veröffentlichten Falles von Kala-Azar gewann Herr Geheimer Rat Marchand die Ueberzeugung, daß in meinen Fällen kein Kala-Azar vorliege, sondern daß wir es hier mit einem anderen Krankheitserreger zu tun hätten, der nach seiner morphologischen Beschaffenheit mit dem Erreger des Kala-Azar nahe verwandt ist und wie dieser und der Erreger der Aleppobeule zu den Trypanosomen gehört.

---

1) Dendrinos, G., Mikrobiologische Untersuchungen über die Aetiologie des Aplopinako in Kephalonien. (Sitzung d. Aerztl. Gesellsch. zu Athen. 1911.)

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die mikrometrischen Messungen des Herrn Prof. Marchand ergaben, daß der Längsdurchmesser 3 μ beträgt, der Kern 1—1½ μ mißt, wogegen der Durchmesser des Parasiten bei Kala-Azar an Schnittpräparaten des Herrn Prof. Marchand kaum ein Drittel des obigen ausmacht.

Da es sich aber hier um Ausstrichpräparate handelt, so kann die bedeutendere Größe zum Teil dadurch bedingt sein.

Aus den von Herrn Prosektor Dr. Versé hergestellten mikrophotographischen Aufnahmen meiner Präparate erkennt man bei einer Vergrößerung von 1 : 1140 Details sowohl an den Einzelindividuen als auch an den Parasitenkolonieen. Häufig ist Phagocytose in Leukocyten festzustellen.

Diese Mikroorganismen bestehen aus einem hyaloiden Protoplasma und zwei Kernen, die die Hälfte des Körpers einnehmen. Abgesehen von der Größe, unterscheiden sich die hier vorliegenden Protozoen durch eine mehr länglich-ovale Form mit etwas zugespitzten Enden (zitronenförmig) von dem Kala-Azar-Parasiten. Der kleine oder Nebenkern (Geißelkorn) — von kurz-stäbchenförmiger Gestalt — liegt fast immer neben dem großen an der längeren Seite; manchmal beobachtet man auch 3 Kerne.

Die Giemsasche und Leishmansche Methode färbt die Kerne tiefrot; das Protoplasma bleibt farblos, zum Teil nimmt es aber auch einen leicht bläulichen Ton an, während die Randschicht sich deutlicher bläut.

Reinkulturen sind noch nicht hergestellt worden; dies soll bei Gelegenheit noch nachgeholt werden, ebenso Uebertragungsversuche auf Tiere.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Marchand sowie Herrn Prosektor Dr. Versé für das Interesse und die freundliche Unterstützung bei dieser Untersuchung meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1 und 2. Einzelne Parasitenformen von zitronenförmiger Gestalt, mit Haupt- und Geißelkern und zugespitzten Enden zwischen Erythrocyten.

Fig. 3. In einem Leukocyten ein durch Phagocytose aufgenommener Parasit. Daneben mehrere freie Parasiten.

Fig. 4. Umfangreiche Parasitenkolonie.

Fig. 5. Parasiten in rosettenartiger Anordnung.

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

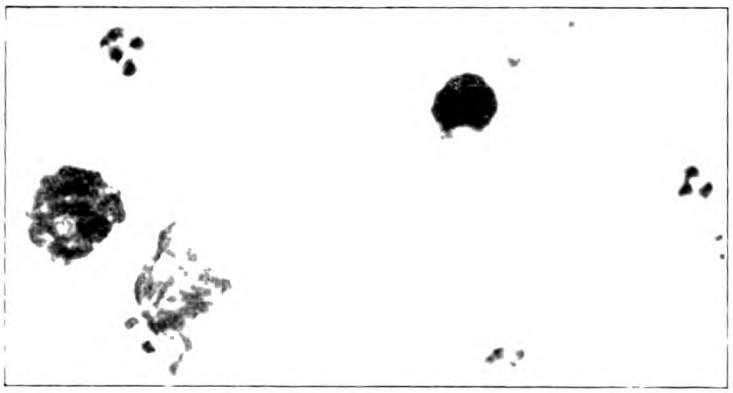


Fig. 5.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

L IARY
OF THE
INIVERSITY OF ILLINOIS.

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Beitrag zur Entwickelungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien).

[Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg. Leiter: Ober-Medizinalrat Prof. Nocht.]

Von Dr. **Gleitsmann**, Marine-Stabsarzt,
komm. zum Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Mit 1 Tafel und 2 Textfiguren.

Die Erforschung des Schicksals der Spirochäten [1]) nach der Krisis hat zu den verschiedensten Ansichten über die Wesensart dieser Krankheitserreger — ob Protozoen, ob Bakterien — und mannigfachen Theorieen über den Modus ihrer Erhaltung geführt. Während aber der Streit über die Art des Virus mehr und mehr zugunsten der Bakteriennatur der Spirochäten beendet zu werden scheint, ist über die Fortpflanzungsart dieses Mikroorganismus eine Einigung noch keineswegs erzielt.

So nimmt Levaditi (9) eine Persistenz der Spirochäten an, vermöge deren einzelne Spirochäten, die dem Untergang durch die Phagocytose entgangen sind, sich den Antikörpern des Wirtsorganismus anpassen, vermehren und die erworbene Resistenz auf die junge Generation vererben.

Schaudinn (10, 11) dagegen begründete die Theorie der Ruheformen. Er hat die Umwandlung der Spirochäten in kurze spindelförmige bis ovale Gebilde unter dem Mikroskop beobachtet und ähnliche Formen in der Milz Recurrenskranker und im Darm der übertragenden Wanzen gefunden.

v. Prowazek (12) schließt sich mit seinen Einrollungsformen der Vermutung Schaudinns an: Er hat gegen das Ende des Anfalles namentlich in der Leber eingerollte Spirochätenexemplare gefunden, die er als Ruhestadien anspricht. Sie entstehen durch Einrollung zu läng-

---

1) Wenn hier noch die Bezeichnung: „Spirochäten" beibehalten wird, so geschieht das lediglich deshalb, weil für diesen Mikroorganismus in den Werken, auf denen diese Arbeit basiert, durchweg noch der alte Name gewählt ist und eine plötzliche Umtaufe des Objektes höchstens Unklarheiten erzeugen könnte.

Nach dem Erscheinen der Zuelzerschen Arbeit (1) muß aber die alte Benennung aufgegeben werden. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen verlangen mit Recht, daß „Spirochäte" nur auf Organismen angewandt werden darf, deren Bau mit dem Typ dieser Gattung, der Spirochaeta plicatilis Ehrenberg, übereinstimmt.

Einigkeit über den neu zu wählenden Namen ist noch nicht erzielt.

Dia Benennung mit „Spironema" — nach dem Vorschlag von Gross (2), auf dessen Begründung hier nicht eingegangen werden kann — ist zugunsten einer Flagellatenart (3) präokkupiert.

Dobells (4) Forderung, die Bezeichnung Schaudinns (5): „Treponema" einzuführen, kann erst Berücksichtigung finden, wenn die von Schaudinn beobachteten morphologischen Unterschiede zwischen seiner Treponema pallida und dem Virus des Rückfallfiebers resp. der hier behandelten Hühnerkrankheit durch Nachprüfungen widerlegt sind.

Zwischen Sambon (6) und Swellengrebel (7), die schon vor den eben erwähnten Autoren auf die falsche Bezeichnung hingewiesen hatten, muß die Priorität entscheiden. Da Sambon erst im August 1907 mit der Bezeichnung: „Spiroschaudinniae" herauskam, Swellengrebel dagegen bereits im Juni desselben Jahres auf Grund der Borrelschen (8) Ausführungen das Virus „Borrelia" taufte, so muß der Streit über den neuen Namen des Virus zugunsten der Borrelia entschieden werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lichen Docken, die anfangs sich noch abwickeln können, schließlich aber fest verkleben und nur in toto beweglich bleiben. Aus ihnen geht — sehr wahrscheinlich in den übertragenden Zecken — die neue Spirochätengeneration hervor.

Balfour (13, 14, 15, 16), Hindle (17), Breinl (18), Kinghorn (19), Dutton-Todd (20), Tobey (21), Hoffmann (22), Leishmann (23a), Norris-Pappenheimer-Flourney (23) u. a. hoben die gelegentlich körnige Struktur der Spirochäten hervor und glauben in ihr einen Degenerations- oder einen Fortpflanzungsprozeß erkennen zu können. Namentlich vertreten die beiden zuerst genannten Autoren die sogenannte Körnchentheorie und bauen sie weiter aus. Nach ihr stoßen die Spirochäten unter bestimmten Bedingungen feinste Körnchen aus der Körperscheide aus und bilden in diesen „Granula" die arterhaltenden Sporen. Diese „spore forms" machen — nach Hindle — nur in den Zwischenwirten, den Zecken, ihren Entwickelungsgang zu normalen Spirochäten durch, während Balfour einen geschlechtlichen Entwickelungszyklus in den Zwischenwirten, den Zecken, und einen ungeschlechtlichen in den Wirtstieren, den Hühnern, unterscheidet, und den asexuellen wiederum in einen endoglobulären Kreislauf innerhalb der Erythrocyten und einen extracellulär sich in Organen (Leber, Milz) abspielenden Zyklus einteilt.

Balfour fand nun bei seinen Experimenten mit Hühnerspirochätose in den Erythrocyten seiner Versuchstiere eigenartige Gebilde, in denen er das endoglobuläre Stadium herangewachsener Sporen des asexuellen Entwickelungszyklus gefunden zu haben glaubt.

Die entdeckten Einschlüsse beschreibt er als pigmentlose Körperchen, die in dem extranukleären Teil der roten Blutkörperchen liegen, oft in inniger Berührung mit dem Kern stehen und manchmal in der Mitte,

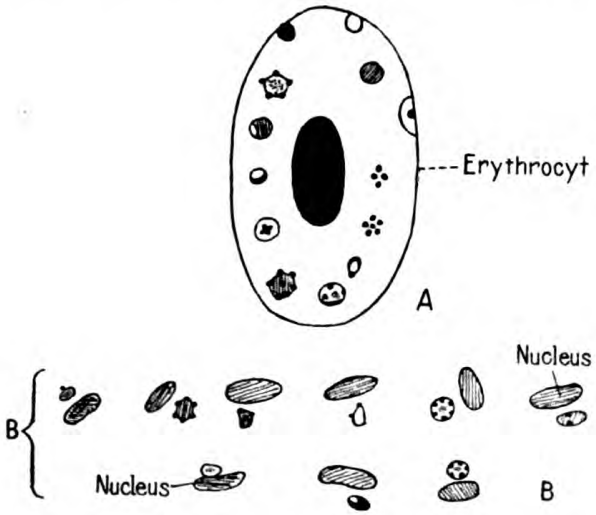


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 1. *A* Schematische Darstellung der endoglobulären Körperchen. *B* Dieselbe im ausgelaugten Blutpräparat. Nach Balfour, Spirochaetosis of Sudanese fowls. (III. Report of Wellcome research laboratories. 1908. p. 48.)

Fig. 2. Schematische Darstellnng von Spirochaeta granulosa penetrans. Einschlüsse als „spore forms". Die „Sporen" verlassen den Erythrocyten (discharging). Nach Balfour, Spirochaetosis of Sudanese fowls. (IV. Report of Wellcome research laboratories. 1911. p. 82.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

häufig auch am Rande der Erythrocyten zu sehen sind. Sie kommen in der Einzahl vor, werden jedoch meist in einer Vielheit (gelegentlich bis zu 7) in einem roten Blutkörperchen gefunden. Ihre Gestalt ist äußerst variabel; die häufigste Form ist die Ring- und die Flammenform; ferner fand er Kokken- oder feste Kugelformen, Ringformen mit dunkler gefärbten Teilen, Siegelringformen, piroplasmenähnliche Einschlüsse, und schließlich unregelmäßige Gebilde mit peripher gelegenen Körnchen und Granula im Innern; dann auch feinste, kreuzweise angeordnete Granula und ein der Malariateilungsform sehr ähnliches Gebilde, die „Morulaform", die das Endprodukt des endoglobulären, ungeschlechtlichen Entwicklungsganges darstellen soll. Aus ihr gehen — analog dem Vorgang bei der Malaria — die „Merozoiten" hervor. Diese „Merozoiten" verlassen zuerst wieder als feinste Körnchen die Erythrocyten und suchen das freie Serum auf (s. Textfigur 1 und 2). Ihr weiteres Schicksal ist bisher noch unbekannt. Die Einschlüsse — anfangs unmeßbar klein, heranwachsend zu Gebilden von 3,5—4 μ — erscheinen nicht generationsweise im peripheren Blut, sondern sind dort gleichzeitig stets in allen Entwickelungsstadien zu sehen, weil die Einwanderung in die Erythrocyten und das Heranwachsen in diesen zeitlich unregelmäßig erfolgt.

Diese mannigfachen intracellulären Gebilde sind im Gegensatz zu den eben aus den Spirochäten hervorgegangenen freien Sporen (spore forms) unbeweglich, während diese selbst — sehr wahrscheinlich in den inneren Organen: Leber, Lunge, Milz — aktiv in die Erythrocyten eindringen und, dort zu den entdeckten Einschlüssen heranwachsend, den obenerwähnten asexuellen endoglobulären Kreislauf durcheilen.

Die Farbreaktion der endoglobulären Stadien ähnelt bei den Romanowsky-Methoden der der Erythrocytenkerne. In den komplizierter gebauten älteren Formen zeigen die Kerne Chromatinfärbung.

Die typische Blaufärbung, wie z. B. bei Malaria, ist äußerst selten.

In enthämoglobinisierten Präparaten (Ruges Modifikation von Ross) nehmen die Gebilde intensivere Färbung an als die Kerne der Erythrocyten und zeigen eine identische Färbung mit der der Spirochätenkörper.

Nach der Methode Heidenhain und Gegenfärbung mit Safranin werden die Einschlüsse hellrosa (verlieren jedoch ihre Granulastruktur), während die Erythrocyten dunkelblaugrau und deren Kerne schwarzblau erscheinen; letztere können jedoch im degenerierten Zustande auch rosa erscheinen, unterscheiden sich dann aber durch das dunklere Timbre der Rosafarbe.

Unfärbbar nach Romanowsky sind die extracellulären „spore forms". Erst in dem Augenblick, in welchem sie in den Erythrocyten eindringen, verlieren sie die Eigenschaft. Die Ursache dafür liegt in der mit der Einwanderung verbundenen Kapselbildung, deren Sekret den Farbstoff annimmt.

Nach der Levaditi-Methode und ihren Modifikationen [Yamamato, Buchanan (16)] färben sich die Gebilde in tiefem Schwarz.

In frischem Präparat haben die Einschlüsse Kugelform und ähneln unpigmentierten Malariaparasiten; sind heller als der Erythrocyt, scharf begrenzt; wie oben erwähnt pigmentlos und besitzen keine aktive Beweglichkeit. Sie sind schwer zu unterscheiden von den Crawlayschen (14) Bläschen.

Dieser ganze Entwickelungsprozeß ist eine Eigenart der angloägyptischen Spirochäte, der sogenannten Spirochaeta granulosa penetrans nov. spec., und ist abhängig von dem Eintreten des chro-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nischen Stadiums der Hühnerspirochätose, der after-phase, von Balfour auch granula-phase genannt.

Nach den bis jetzt erschienenen Veröffentlichungen sind noch von verschiedenen Autoren solche oder ähnliche Einschlüsse gefunden worden.

Jowett (24) konnte die gleichen Gebilde in der Umgebung von Kapstadt nachweisen. Bouet (25) stellte sie bei Hühnern des französischen Sudan, die auf dem Wege der Heilung waren, fest. Galli-Valerio (26) fand bei dem Marchoux-Stamm in einer mit Hühner-Spirochäten infizierten weißen Ratte und bei einem Spirochätenhuhn ähnliche Einschlüsse. Dschunkowsky und Luss (27) entdeckten sie in alterierten Erythrocyten kranker und gesunder Hühner und in unveränderten roten Blutkörperchen spirochätenkranker Gänse in Elisabethpol und Surnabad (Transkaukasien).

Auch bei Kaltblütern konnten in den Erythrocyten Einschlüsse gefunden werden. So beschreiben Dutton, Todd und Tobey (28) in Fröschen, Henry (29) und Tidswell (30) in Fischen solche Gebilde.

Im Gegensatz zu diesen heben Gillruth (31) und Dodd (32) — dieser in Queensland, jener in Viktoria — ausdrücklich hervor, daß sie die endoglobulären Körperchen nicht zu Gesicht bekommen hätten.

Andere Autoren halten die Gebilde — wohl auf Grund der Abbildungen im Report No. III (13) — für Kernprodukte, u. a. Dobell (33) und Hindle (17) (der jedoch später [34] nach Durchsicht der Balfourschen Ausstrichpräparate zu der Ueberzeugung gelangt, daß es sich hier um ein noch unbekanntes, mit der Spirochätose nicht verwandtes Virus handeln müsse). — Gegen die Auslegung der Gebilde als Kernderivate führt Balfour die obengenannte unterschiedliche Färbbarkeit der Einschlüsse und der Erythrocytenkerne nach Heidenhain an.

Die Mehrzahl der Forscher erwähnt vor und nach der Entdeckung Balfours von solchen Körperchen nichts.

Unsere Versuche und Untersuchungen, die sich nur mit dem asexuellen, intracellulären Entwicklungszyklus beschäftigen, wurden mit der Spirochaeta Marchouxi und der Sudanspirochäte Balfours

I. Versuche in vitro.

Technik: Von den abgestuften Serumverdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung werden je 2 Tropfen einer Pipette in enge Reagensröhrchen mit je 2 Tropfen spirochätenhaltigen Blutes vermischt und von Zeit zu Zeit kontrolliert (Spirochätenblut vom 2.—3. Tage nach der Infektion).

a) Marchoux-Spirochätenserum + Marchoux-Spirochäte resp. + Sudanspirochäte.

Serumverdünnungen	Marchoux-Spirochäten nach $1^1/_2$ Stunde	Sudanspirochäten nach $1^1/_2$ Stunde
$^1/_2$	Alle unbeweglich; körnig aufgelöst (Plasmolyse ?), z. Teil agglomerierend	Alle lebend. Vereinzelte Agglomerationssterne
$^1/_4$	Wie bei $^1/_2$	Wie bei $^1/_2$
$^1/_{10}$	Zum Teil unbeweglich; die meisten beweglich. Agglomerationssterne	Unverändert
$^1/_{20}$	Fast alle normal beweglich. Agglomerationssterne	
$^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{200}$	Beweglich; große Agglomerationssterne	
Kontrolle	Beweglich; unverändert	Beweglich; unverändert

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Sudanspirochätenserum + Marchoux-Spirochäte resp. + Sudanspirochäte.

Serum-verdünnungen	Sudanspirochäten nach $1^1/_2$ Stunde	Marchoux-Spirochäten nach $^1/_2$ Stunde
$^1/_2$	Alle unbeweglich, mit körnigem Aussehen, viele auf dem Boden liegend. Große Agglomerationssterne, die nur von bewegungslosen Exemplaren gebildet werden	Fast alle beweglich; Agglomerationshaufen von beweglichen Spirochäten gebildet, mäßig viel unbewegliche, körnig aussehende Spirochäten
$^1/_4$		Wie bei $^1/_2$
$^1/_{10}$	Größtenteils unbeweglich, körniges Aussehen. Agglomerationssterne wie bei $^1/_2$	Zum Teil unbeweglich; die Mehrzahl unverändert, Agglomerationssterne bildend
$^1/_{20}$	Sehr viele Spirochäten beweglich; vereinzelte unbeweglich, von normalem Aussehen; Agglomerationssterne von beweglichen Exemplaren gebildet	Unverändert
$^1/_{50}$ $^1/_{100}$ $^1/_{200}$	Alle beweglich; viele Agglomerationssterne	
Kontrolle	Beweglich, unverändert	Beweglich, unverändert

c) **Versuch mit polyvalentem Serum, d. h. mit Marchoux- und Sudanspirochätenserum + Marchoux- resp. + Sudanspirochäten.**

Serum-verdünnungen	Sudanspirochäten nach $1^1/_2$ Stunde	Marchoux-Spirochäten nach $1^1/_2$ Stunde
$^1/_2$	Meist körniges Aussehen, agglomerierend; viele tot, einzelne noch schwach beweglich	Wie bei den Sudanspirochäten
$^1/_4$	Wie bei $^1/_2$	
$^1/_{10}$	Spirochäten meist körniges Aussehen, agglomerierend, einzelne mit noch lebhafter Bewegung	
$^1/_{20}$	Spirochäten agglomerierend, zum Teil unbeweglich, körnig aussehend	
$^1/_{50}$	Agglomerationssterne, zum Teil unbeweglich, sehr viele beweglich	
$^1/_{100}$	Agglomerationssterne; die meisten Spirochäten lebhaft beweglich, vereinzelte unbeweglich	
$^1/_{200}$	Agglomerationssterne nicht so häufig wie bei $^1/_{100}$, lebhafte Bewegung	
Kontrolle	Bewegliche Spirochäten, zum Teil zusammengeballt, keine typischen Agglomerationssterne	

selbst angestellt. — Sie sollten einmal den Nachweis einer Identität der beiden Stämme erbringen, andererseits die Feststellung eines Zusammenhanges zwischen den Gebilden Balfours und der Hühnerspirochätose überhaupt resp. die engen spezifischen Beziehungen zwischen den neuentdeckten Einschlüssen und den Sudanspirochäten — wie sie Balfour behauptet — bestätigen.

Die Identitätsversuche wurden sowohl in vitro, nach Angaben Manteufels (35), als auch in vivo und schließlich nach der Methode Mar-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

choux' und Salimbenis (36), die gewissermaßen eine Kombination beider darstellt, vorgenommen.

II. Versuche nach Angaben Marchoux' und Salimbenis resp. Bouets (19).

Technik: Immunserum und virulente Blutaufschwemmung zu gleichen Teilen vermischt und nach 5 Minuten einem Huhn subkutan eingespritzt. (Hier wurde statt der gleichen Mengen das Verhältnis 1 : 10 Immunserum und Blutaufschwemmung gewählt.)

Huhn No.	Serum + Spirochäten	Resultat
I	0,9 Sudanspirochätenblutaufschwemmung + 0,1 Sudanspirochätenimmunserum	Huhn bleibt gesund
II	0,9 Sudanspirochätenblutaufschwemmung + 0,1 Marchoux-Spirochätenimmunserum	" " "
Kontrolle	0,9 Sudanspirochätenblutaufschwemmung + 0,1 Normalserum	Huhn erkrankt

Nach 8 Tagen werden beide Hühner (I und II) mit der Marchoux-Spirochäte infiziert:

Huhn I	1,0 Marchoux-Spirochätenblutaufschwemmung subkutan	Huhn bleibt gesund
Huhn II	dgl.	" " "
Kontrolle[1])	"	Huhn erkrankt

III. Serumversuche in vivo.

Technik: Zuerst wird ein Tier mit einem der beiden Spirochätenstämme infiziert. 2—4 Wochen nach dem Anfall nochmalige subkutane Injektion (1,0) desselben Virus (zur Feststellung der Immunität gegen denselben Stamm) und schließlich, 8 Tage nach der 2. Einspritzung, Versuch einer Neuinfektion auf gleichem Wege mit dem anderen Stamm.

Huhn No.	Infiziert mit	Resultat	Reinfiziert mit	Resultat	Neuinfiziert mit	Resultat
I	Sudan-spirochäten (aus Zecken)	Anfall	Sudan-spirochäten	bleibt gesund	Marchoux-Spirochäten	bleibt gesund
II	dgl. (aus Zecken)	"	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
III	dgl. (aus Huhn I)	"	"	"	"	"
IV	dgl. (aus Huhn III)	"	"	"	"	"
V	dgl. (aus Zecken)	"	"	"	"	"
VI	Marchoux-Spirochäten	"	Marchoux-Spirochäten	"	Sudan-spirochäten	"
VII	dgl.	"	"	"	dgl.	"
Küken I	"	"	"	"	"	"
II	Sudan-spirochäten	"	Sudan-spirochäten	"	Marchoux-Spirochäten	"
III	dgl.	"	dgl.	"	dgl.	"

1) Passagentiere.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Versuche ergeben also:

1) Beide Spirochätenstämme sind im gewissen Sinne nach dem vitro-Versuch nicht identisch. Dagegen

2) die Immunsera beider Spirochätenstämme wirken in vivo auf jede der beiden Spirochätenarten parasitizid, und jedes der beiden Sera ist imstande, das Wirtstier gegen beide Spirochäten zu immunisieren.

3) ein Tier, das einen Anfall der einen Spirochätenart überstanden hat, ist immun gegen einen Anfall der anderen Spirochätenart.

Den serologischen Versuchen schlossen sich die Tierexperimente und -untersuchungen zur Entdeckung der Balfourschen Gebilde an.

Als Material dienten die beiden Spirochätenstämme und einheimische Hühner verschiedenen Alters. (Tägliche Untersuchungen im Dunkelfeld und gleichzeitige Kontrolle durch gefärbte Ausstrichpräparate.)

Die Färbemethode war die von Balfour empfohlene:

Alkoholfixierung. 7 Tropfen der Giemsa-Lösung auf 4,5 ccm Aqua destillata. Färbedauer: 10 Minuten.

Als Kontrollpräparate dienten die zugeschickten ungefärbten Ausstrichpräparate Balfours, die mit dieser Färbung die Einschlüsse sehr charakteristisch wiedergaben (s. folgende Tabelle).

In Balfours Lehre über die von ihm entdeckten Gebilde stützen sich einerseits die Thesen auf noch keineswegs einwandfrei festgestellte Tatsachen und harren andererseits noch so viele Fragen der Beantwortung, daß erst die Lösung der aufgestellten Probleme und die Herbeiführung überzeugender Beweise der Lehre den Charakter des Hypothetischen zu nehmen vermögen.

Sie basiert in letzter Linie auf der noch nicht bewiesenen Körnchentheorie; es fehlt der Beweis, daß die ausgestoßenen „spore forms“ fortpflanzungsfähige Individuen sind und als solche auch wirklich in die Erythrocyten eindringen; es fehlt der Beweis der gleichen Eigenschaft der systematisch noch nicht gesonderten, sondern lediglich der Größe nach geordneten, proteusartigen Einschlüsse, und schließlich fehlen die Zwischenglieder zwischen den Merozoiten und den ausgewachsenen Spirochäten.

Balfour muß eine besondere Spirochätenart annehmen oder bei allen Hühnerspirochätenstämmen einen gleichen Entwicklungsgang voraussetzen, und schließlich bedarf er eines Krankheitsstadiums des Wirtstieres als „definitive stage“ des Entwicklungszyklus seiner resp. aller Spirochäten.

Dieses Krankheitsstadium nun — von Balfour auch granula phase genannt — ist zuerst von Marchoux und Salimbeni (36) als sogenanntes chronisches Stadium bei der brasilianischen Hühnerspirochäte ungefähr folgendermaßen geschildert worden:

„... manchmal nimmt die Krankheit chronische Form an: das Tier wird nach einer scheinbaren Genesung wieder hinfällig und liegt infolge einer Lähmung der Beine dauernd auf dem Boden. Einige Tage später geht die Lähmung auch auf die Flügel über; die Temperatur bleibt subnormal, das Tier magert stark ab und stirbt im kachektischen Zustand im Verlauf von 1—2 Wochen. Heilung ist in dieser Phase seltener als nach dem akuten Stadium ...“

Ebenso berichten darüber Dodd (32) in Queensland sowie Comte und Bouquet (39) bei afrikanischen Hühnern, ohne die Einschlüsse Balfours in diesem Stadium zu erwähnen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art und No. des Tieres	Infiziert am? Womit?	Befund	Chronisches Stadium. Befund	Balfour-Körperchen	Ausgang
Huhn No. I	20. März 11 Zecken angesetzt (Argas persicus infiziert mit der Sudanspirochäte)	26./29. März. Anfall. Huhn macht einen schwerkranken, teilnahmlosen Eindruck. Kamm u. Beine blaß, ikterisch, gesträubte Federn, keine Freßlust, Durchfall. Ausstrichpräparat: Das Blutbild entspricht dem nach Injektion eines hämolytischen Giftes, z. B. Phenylhydrazin (37, 38): Auftreten polychromatischer Erythroblasten und frühester Jugendformen der roten Blutkörperchen (fast hämoglobinfreier, lymphoider Hämoblasten), zahlreich. orthochromatischer, sehr großer Normoblasten, Mikrocyten. Normocyten, kernloser Formen, Hämoglobintropfen, Erythrocyten im Stadium der Karyolyse u. solcher mit abgesprengten oder nur noch in feinstem Zusammenhang mit dem Hauptkern stehenden Kernteilen. Thrombocyten, oft vergrößert mit Polkörperchen. Leukocyten: Ausgesprochene Lymphocytose namentl. großer mononukleärer Lymphocyten. Zahlreiche Spirochäten; keine Spirochäten innerhalb der roten Blutkörperchen. Dunkelfeld: Starke Infektion. In den Erythrocyten mit schwach lichtbrechender Membran u. stark leuchtendem Kern: Intracelluläre Spirochäten — oft in der Mehrzahl in einem roten Blutkörperchen — in lebhaft. oft entgegengesetzten Umlaufbewegungen. Ein- und Austritt aus d. Erythrocyten ab u. zu nachweisbar. In den stark lichtbrechenden Erythrocyten mit schwach leuchtendem Kern (also in	5./17. April. Das Tier ist wieder allmählich immer schläfriger u. teilnahmloser geworden, ist stark abgemagert, liegt auf dem Boden, unfähig zu laufen. Ikterischer (29) Kamm und Beine; geringe Freßlust, Durchfall, übler Geruch. Dunkelfeld: Keine Spirochäten und keine intracellulären Gebilde. Ausstrichpräparat: Blutbild d. Anämie. Das System d. Erythrocyten ist fast normal. Auffallend ist die verhältnismäßig schnelle Regeneration (29) des Blutbildes der Erythrocyten, im Gegensatz zu dem der Leukocyten (Lymphocytose). Verschwinden der Jugendformen, dagegen noch erhebliche Lymphocytose (große mononukleäre); keine Eosinophilie. Keine Balfour-Körperchen. cr. 17. April. Beginn allmählicher Besserung.	Nein	Das Huhn gesundet später.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art und No. des Tieres	Infiziert am? Womit?	Befund	Chronisches Stadium. Befund	Balfour-Körperchen	Ausgang
Huhn No. I)		nicht alterierten roten Blutkörperchen) nie Spirochäten sichtbar. 30. März. Anfall vorüber. Stark ausgeprägtes anämisches Blutbild. Huhn schwer krank, einen äußerst üblen Geruch verbreitend. Wachsgelber Kamm u. Beine, Durchfall und Abmagerung. 2. April. Huhn macht munteren Eindruck, frißt tüchtig. Aussehen und Verhalten sonst wie am 30. März. Typischer Ikterus. Ausstrichpräparat: Bild der Anämie. Keine Spirochäten. Dunkelfeld: Keine Spirochäten. Fortsetzung siehe unter: Chronisches Stadium.			
Huhn No. II	27. März mit Blut aus Huhn No. I (Sudanspirochäte)	29. März u. 1. April Anfall. Befund wie bei Huhn No. I (s. u. 26./29. März). 2. April. Anfall vorüber. Blutbild wie bei Huhn No. I. 3. April. Huhn munterer, frißt tüchtig. Auffallende ikterische Verfärbg. von Kamm und Bein. Abmagerung. Durchfall. Blutbild: Anämie wie bei Huhn No. I. Fortsetzung siehe unter: Chronisches Stadium.	5./20. April. Allmählicher Verfall des stark riechenden Tieres. Durchfall. Abmagerung z. Skelett; fast farbloser Kamm. Nach und nach einsetzende Schwäche und Lähmung der Gliedmaßen und des Halses. Das Huhn ist außerstande, aufzustehen, zu laufen und den um 180° gedrehten Kopf zu heben. Im Dunkelfeld: Keine Spirochäten oder Balfour-Körperchen. Im Ausstrichpräparat: Anämisches Blutbild mit der Eigenschaft des bei Huhn No. I beschriebenen. Keine Balfour-Einschlüsse.	Nein	Das Huhn erholt sich langsam. Die Lähmungen gehen jedoch nur zum Teil zurück.
Huhn No. III	27. März mit Blut aus Huhn No. I (Sudanspirochäte)	29./31. März Anfall. Verhalten des Tieres und der Blutbefund wie bei Huhn No. I und II. Nach dem Anfall allmählicher Uebergang zum chronischen Stadium.	Zunehmende Abmagerung, Schwäche und Lähmung der Gliedmaßen, dauernde Anämie.	Nein	Nach 2 Wochen Exitus. Sektion: Doppelt vergrößerte Milz; vergrößerte matschige Leber. In den Organausstrichen von Lunge, Leber, Milz, Herz und Gehirn (Färbung wie angegeben) keine Balfour-Einschlüsse.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art und No. des Tieres	Infiziert am? Womit?	Befund	Chronisches Stadium. Befund	Balfour-Körperchen	Ausgang
Huhn No. IV	30. April mit Blut aus Huhn No. III (Sudanspirochäte)	3./5. Mai. Anfall: Wie oben. 7. Mai. Erhebl. Anämie und starke Abmagerung. Durchfall. Kurz anhaltende Hinfälligkeit; keine Lähmung. Schnelle Genesung. Dunkelfeld } wie Ausstrichpräparate } oben	Nein	Nein	Heilung.
Huhn No. V wird einige Tage vor der Infizierung im Schlangenzimmer des Instituts (Tropentemp.) untergebracht	10./11. April durch infizierte Zecken (Argas persicus) mit Sudanspirochäten	15./18 April. Anfall: Wie oben. Dunkelfeld } wie Ausstrichpräparate } oben 20. April. Das Tier wird kurz nach der Krisis getötet.	Nein	Nein	Sektion: Wie bei Huhn No. III.
Huhn No. VI vorher ins Schlangenzimmer wie Huhn No. V gebracht	10./11. April durch infizierte Zecken (Argas persicus) mit Sudanspiroch. wie Huhn No. V	Nach dem Anfall schnelle Heilung. Befund wie bei den Hühnern No. IV und V.	Nein	Nein	Huhn wird gesund.
Huhn No. VII	20. April Versuch, durch Verfütterung von 6 infizierten Zecken eine Infektion zu erzielen, mißlingt. 4. Mai Vers. durch Verfütterung (36) von Sp. gallinarum- (Marchouxi) haltiger Blutaufschwemmung stomachal 1 ccm	8./11. Mai. Anfall. Schwere Infektion. Nach Ablauf des akuten Anfalles unter Erscheinungen der Anämie, starker Abmagerung und Durchfall kurze anhaltende Schwächezustände, aber schnelle Wiederherstellung. Dunkelfeld: Wie bei der Sudanspirochätose. Ausstrichpräparate: Wie bei der Sudanspirochätose.	Nein	Nein	Huhn wird gesund.
Huhn No. VIII	Mit Sudanspirochäten	Anfall und Blutbefund wie früher.	Nach der Krisis allmählich einsetzende Schwäche d. Beine, so daß das Tier dauernd liegt u. nur ganz unsicher läuft. Starke Abmagerung, Anämie usw. 14 Tage nach dem Anfall während des chronischen Stadiums ein schwerer Rückfall. Blutbild: Wie oben.	Nein	Huhn geht in marastischem Zustande zugrunde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art und No. des Tieres	Infiziert am? Womit?	Befund	Chronisches Stadium. Befund	Balfour-Körperchen	Ausgang
Huhn No. IX	Mit Marchoux-Spirochäten	Anfall und Blutbefund wie bei Huhn No. VIII.	Nach dem Anfall allmählich einsetzende, schnell zunehmende Schwäche der Beine. Unfähigkeit zu stehen; schwere Anämie, Abmagerung usw.	Nein	Allmähliche Genesung.
3—6 Wochen altes Hühnchen No. I	Sudan-spirochäte	Nach dem Anfall mit folgender Abmagerung, Anämie etc. (s. o.) tritt schnelle Wiederherstellung ein. Die Blutbefunde (Ausstriche und Dunkelfeld) unterscheiden sich nicht von denen der älteren Tiere.	Nein	Nein	Genesung.
Hühnchen No. II	Sudan-spirochäte	Genau wie Hühnchen No. I.	Nein	Nein	Genesung.
Hühnchen No. III	Marchoux-Spirochäte	Nach dem Anfall Zustand und Blutbefund wie bei dem Sudanspirochäten-Hühnchen.	Nein	Nein	Genesung.
Hühnchen No. IV ins Schlangenzimmer (s. Huhn No. V)	Sudan-spirochäte	Wie bei Hühnchen No. III.	Nein	Nein	Genesung.
Hühnchen No. V (Schlangenzimmer s. o.)	Marchoux-Spirochäte	Wie bei Hühnchen No. III.	Nein	Nein	Genesung.
4 Küken 8—10 Tage alt	2 Küken mit Sudan-spirochäte 2 Küken mit Marchoux-Spirochäte	Starben im Anfall.	Nein	Nein	Im Anfall gestorben. Ausstrichpräparate aus d. inneren Organen: keine Balfour-Körperchen.

Dunkelfeld Knochenmark, Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Milz: Vereinzelte noch bewegliche, sehr viele unbewegliche, in der Gestalt nicht veränderte Spirochäten. Keine intracellulären Stadien zu finden.

Dasselbe Bild chronischen Siechtums, bei dem die Körperchen fehlten, zeigten auch einige der einheimischen Hühner (No. 1—3 und 8 bei der Sudan- und No. 9 bei der brasilianischen Spirochätose). Bei ihnen traten noch — was Balfour schon bei seinen Tieren konstatierte — Anämie, Durchfall und ein übler penetranter Gestank als Charakteristika dieser Phase hinzu.

Alle diese erwähnten und ganz besonders die hier mit der Spirochaeta granulosa penetrans selbst gemachten Beobachtungen widerlegen die Behauptung Balfours, daß seine Einschlüsse eng mit dem chronischen Stadium zusammenhängen, und lassen die Annahme

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

einer verwandtschaftlichen Beziehung zu den Spirochäten als unwahrscheinlich erscheinen.

Selbst wenn der Beweis eines Zusammenhanges zwischen den Körperchen und den Spirochäten erbracht wäre, so hätte man noch nicht das Recht, die Gebilde als parasitär anzusehen. Die Tatsache, daß die Körperchen sowohl in einem einzelnen Erythrocyten als auch im Gesamtblutbild bei einem im kachektischen Zustand eingehenden Huhn an Zahl zunehmen und umgekehrt verschwinden, wenn das kranke Tier sich wieder erholt, erklärt das Wesen der Einschlüsse nicht. Danach können sie noch immer die Erzeuger (d. h. also Parasiten), aber auch die Produkte (d. h. Degenerationsgebilde) der „after phase" sein. Es ist also auch die Schlußfolgerung Balfours „I regard this after phase as a definitive stage in the life-history of the parasite" zum wenigsten verfrüht. Sie ist es auch insofern, als es nicht recht verständlich ist, daß — im Widerspruch mit der bisherigen Lehre von den Wechselbeziehungen zwischen Parasitenschädigung und Abwehrvorkehrungen des Wirtsorganismus — ein bestimmter Abschnitt des Entwickelungszyklus des Virus (hier das endoglobuläre Stadium) abhängig sein soll von einer Periode der Krankheit des Wirtstieres (hier der after-phase); mit anderen Worten, daß der Organismus des Wirtstieres dem ihm nachteiligen Virus zu seiner Erhaltung auch noch behilflich sein soll.

Diese Folgerung Balfours ist auch deshalb auffallend, weil der Wirtsorganismus bei der Hühnerspirochätose in seiner Selbstlosigkeit keineswegs konsequent vorgeht, im Gegenteil diese für die Fortpflanzung des Virus nach Balfour so nötige Phase nur in seltenen Fällen ausbildet.

So sprechen Marchoux und Salimbeni (36) von dem „gelegentlichen" Auftreten des chronischen Stadiums; Blaizot (40) hebt besonders die Unbeständigkeit des Erscheinens der Kachexie hervor — unter 60 Hühnern 8 chronische Fälle — und die oben angegebenen Versuche bestätigen die Eigenschaft dieses eigenartigen Krankheitsbildes.

Unter diesen Umständen müssen die Spirochäten also notgedrungen in ihrem Dasein zum nicht geringen Teile sich ohne diese Phase ihrer Entwickelung behelfen können; ein Vorgang, der in der Geschichte der Biologie einzig dastünde.

Weiter ist Balfour gezwungen, entweder anzunehmen, es handele sich bei seiner Entdeckung um Produkte eines fremdartigen Spirochätenstammes — der Spirochaeta granulosa penetrans — oder er muß bei allen Hühnerspirochäten den oben beschriebenen Entwickelungsgang voraussetzen. Er entscheidet sich für die Aufstellung einer neuen Species und legt für seine Theorie der Artverschiedenheit seiner Spirochäte auf ihre Eigenschaft, in inneren Organen in infektiöse Granula zu zerfallen und den asexuellen Entwickelungsgang durchzumachen, das Hauptgewicht, und stellt damit gleich zwei Hypothesen auf, da weder das Auftreten von Granula, noch die Infektiosität, überhaupt die Lebensäußerung der vermuteten Sporen nachgewiesen sind.

Unsere Nachprüfungen haben lediglich festgestellt, daß in betreff der behaupteten Vorgänge und Eigenschaften zwischen der Sudan- und brasilianischen Spirochäte Uebereinstimmung herrscht; die Deutung der beobachteten Ereignisse ermöglichen sie leider nicht.

In dem Marchoux- und Balfour-Spirochätenblut kann man im Dunkelfeld und mit Vitalfärbung im Focus spirochätenumtanzende,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

neben Spirochäten auftauchende und verschwindende, kokkenförmige Granula beobachten; doch sind die Phänomene nie so eindeutig, daß man die umherirrenden Körperchen als aus einer gerade beobachteten, sich heftig schüttelnden Spirochäte geboren ansehen möchte. Oft pflegt überdies das ganze Gesichtsfeld von solchen Gebilden in lebhaftester Brownscher Molekularbewegung so zu wimmeln, daß eine Orientierung von vornherein ausgeschlossen ist. Kontrolluntersuchungen im gefärbten Präparat klären bei Anwendung einer der Romanowsky-Methoden über die Natur der rätselhaften Gebilde nicht auf, da sie sämtlich und, wie Balfour besonders hervorhebt, auch seine spore forms auf diesen Farbstoff nicht reagieren.

Mit der Levaditi-Methode und ihren Modifikationen (Yamamato, Buchanan), vermittels deren B. imstande sein will, die extracellulären Sporen von anderen Gebilden zu unterscheiden, erhält man ebensowenig überzeugende Resultate; denn die auf diese Weise fixierten Körperchen präsentieren sich als hellgelbe, braune bis schwarze, regellos angeordnete und umherliegende Körnchen, und gleichen mit ihrer Undifferenzierbarkeit den tanzenden glänzenden Körnchen im Dunkelfeld außerordentlich.

Da auch das Blut gesunder Vögel (z. B. Kanarienvögel) im Dunkelfeld solche Körperchen mit gleichen Farbreaktionen wie im Spirochätenblut wiedergibt, so wird man in der Frage der Granulaentstehung doppelt vorsichtig sein müssen, es sei denn, eine neue Beobachtungsmethode verschaffte dem Untersucher einwandsfreieren Einblick in den Vorgang der Geburt der „spore forms". Vorläufig ist man noch immer gezwungen, aus der vollendeten Tatsache auf den Vorgang zu schließen, d. h. die zu beobachtenden Spirochätenschatten als das Endprodukt der angenommenen Granulaausstoßung anzusehen.

Solche „Schatten" sind zweifellos oft bei allen Spirochätenarten als Reste einer früher normalen Spirochäte leblos am Boden liegend zu finden und die sich präsentierenden körnigen „Scheiden" (Toluidinblau, Levaditi-Methoden) können auf teilweises Ausstoßen des Leibesinhaltes zurückgeführt werden, doch beweist die körnige Struktur nicht einzig, daß sie ihr Dasein innerhalb des Spirochätenleibes zurückgehaltenen, gefärbten Granulis verdankt: es ist doch keineswegs ausgeschlossen, daß dieses Aussehen auf plasmolytische Vorgänge hindeutet.

Selbst wenn die Annahme Balfours von dem Ausstoßen der Granula sich als richtig herausstellt, bleibt immer noch die Frage der Bewertung des Vorganges zu beantworten: handelt es sich um einen aktiven, arterhaltenden Prozeß oder hat man einen Vernichtungsakt vor sich.

Aufschluß hierüber kann nur die Kultur oder Impfung ergeben. Mit dem Ausfall des Nachweises auf diesem Wege, wie ihn Dobell (33) schon gefordert hat, steht und fällt die These Balfours über die Infektiosität seiner Gebilde, über den verwandtschaftlichen Charakter dieser und der spore forms; fällt die These des endoglobulären Entwickelungsganges der Spirochäten.

Kulturversuche mit den Einschlüssen fielen bisher negativ aus. Impfexperimente mit den Gebilden hatten wechselnde Resultate, sind also nicht einwandfrei; die positiven sprechen einerseits dafür, daß die Einschlüsse infektiös sind und als Erreger irgendeiner Krankheit, die aber nicht Spirochätose zu sein braucht, übertragbar sein dürften. Andererseits lassen sie aber die Deutung zu, daß sie Degenerationsprodukte, hervorgerufen durch das Spirochätentoxin, darstellen, und in dem neugeimpften Tier durch die mitverimpften Toxine erzeugt wurden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ebenso lassen sich Balfours Beobachtungen, daß nach dem Einspritzen der Einschlüsse und dem Wiedererscheinen solcher Gebilde im neuen Impftier sich eine Spirochätose ausbildete, mit der Wahrscheinlichkeit, daß eben auch Spirochäten mitverimpft wurden, erklären. Endlich beweist die auffallende Tatsache, daß auch Zeckenbisse und Einspritzen von „Zeckenemulsion" solche Körperchen hervorzubringen vermochte, wiederum nur, daß es sich bei ihnen um ein neues Virus handelt, daß aber noch nicht unbedingt mit der Spirochätose zusammenhängen muß.

Unsere Versuche, die Infektiosität der spore forms nachzuweisen, gingen einmal von der Erwägung aus, daß die „spore forms" — ob mit oder ohne Bildung der Balfourschen Einschlüsse — gleich nach dem Verschwinden der Spirochäten noch im peripheren Blut und in den inneren Organen kreisen und im neuen Wirtstier zu jungen Spirochäten heranwachsen müßten, wenn anders der zweite, ungeschlechtliche Rückfälle erzeugende Entwickelungsgang sich bewahrheitete; andererseits (und damit die Frage der Körnchentheorie im allgemeinen berührend), daß die Entwickelung der „spore forms" in den Zecken abliefe, also durch sie eine Infektion möglich sein müsse.

Die Technik war folgende:

1) Am Tage des Verschwindens der Spirochäten aus dem peripheren Blut (Dunkelfeld) wurden aus allen Organen (Lunge, Leber, Milz, Gehirn und Herz) Extrakte gemacht und miteinander vermischt; die Mischung zweimal gewaschen, zentrifugiert, der Bodensatz mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und schließlich nach einer Untersuchung im Dunkelfeld verimpft.

2) Den Hühnern, die im peripheren Blut zum ersten Male nach dem Anfall keine Spirochäten mehr zeigten (Dunkelfeld), wurden gesunde Zecken [Ornithodorus moubata (42)] angesetzt und diese nach einiger Zeit (4—6 Wochen nach dem Saugen) — zum Teil, nachdem sie kurz vorher bei 37° gehalten wurden — gesunden Hühnern zugesellt.

Die (allerdings wenigen) Versuche auf beide Art verliefen negativ; weder die „Sporen" innerhalb der Organe des Wirtstieres vermochten durch eine ungeschlechtliche Entwickelung zu Spirochäten eine Erkrankung zu erzeugen, noch die von den Zecken aufgenommenen „spore forms" ihre Umwandlung in ihnen durchzumachen und als Spirochäten ihre Lebenstätigkeit zu bekunden.

Versuche mit den Einschlüssen müssen den Untersuchern, die im Besitze solcher Gebilde sind, überlassen bleiben. Sie werden sich auch um das Schicksal der „Merozoiten" zu kümmern haben, d. h. ob diese sich der Mühe, in Erythrocyten einzudringen, unterziehen, nur um dort nach einem komplizierten Entwickelungsgang unterzugehen, oder wie und wo sie als junge Generation ihre Jugend verlebten. Sie werden den Beweis erbringen müssen, daß ein Teil der „Sporen" tatsächlich gleich die inneren Organe aufsucht, um dort, das endoglobuläre Leben verschmähend, als neue Spirochäten Rückfälle zu verursachen; wie sie sich umwandeln und weshalb sie — ganz im Gegensatz zu den Spirochäten des Menschen — bei den Vögeln fast nie Rückfälle hervorrufen.

Selbst wenn die Infektiosität der „spore forms" feststünde, bliebe noch nachzuweisen, daß die „Sporen" im Zusammenhang mit den Einschlüssen stehen, d. h. daß die spore forms aktiv in die Erythrocyten eindringen. Den Vorgang hat Balfour bisher — selbst im Dunkelfeld — noch nicht beobachten können. Der eine von ihm berichtete Fall, in

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem eine Spore in einen Erythrocyten einzudringen schien, konnte nicht bis zu Ende verfolgt werden; er beweist also eine aktive Invasion noch nicht; er kann ebensogut als ein passiver Vorgang erklärt werden. Jedenfalls spricht die einzige Beobachtung (trotz vieler Nachforschungen in Organpräparaten) mehr für einen Zufallsbefund als für einen normalen Ablauf einer arterhaltenden Notwendigkeit.

Die weiteren Gründe, die Balfour bestimmen, für seine Spirochäte eine besondere Art anzunehmen, bestehen unter anderem in dem unterschiedlichen Ablauf der durch die Spirochaeta granulosa penetrans erzeugten Krankheit bei jungen und alten Hühnern, in dem eigenartigen Entwickelungsgang in den Zecken, der grundsätzlich abweichen soll von dem Zyklus, wie ihn v. Prowazek für die Spirochaeta gallinarum beschrieben und schließlich in der Fähigkeit, sich der Läuse als Zwischenwirte bedienen zu können.

Auch diese Gründe entbehren zum großen Teil der Ueberzeugungskraft: Balfour ist in der Deutung seiner Beobachtungen so oft auf Einschränkungen und Voraussetzungen angewiesen, daß die seinen Forschungen entspringenden Resultate mehr Ergebnisse theoretischer Schlußfolgerungen als Produkte einer ununterbrochenen Reihe einwandfrei beobachteter Vorgänge darstellen. Er hat eben auch — wie alle Forscher in Afrika, die mit ihren Hühnerspirochätenstämmen dieselben Beobachtungen machten — mit den in bezug auf Vogelspirochätose verwickelten Verhältnissen dieses Erdteiles, des Mutterlandes der Hühnerspirochäten (Blaizot), zu rechnen und muß im Verlauf seiner Schlußfolgerungen resigniert eingestehen: „In this country it is hard to obtain fowls which one knows have never had spirochaetosis“ . . . und gerade diese Ungewißheit ist es, die stets verhindern wird, oft wunderbar erscheinende Abweichungen von der Norm als natürliche Folgen eines eben nicht zu kontrollierenden früheren Ereignisses zu erklären.

In derselben mißlichen Lage befindet er sich mit der Frage der Entwickelung der Granula in den Zecken. Auch hier muß er gestehen, daß er noch nie Zecken gefunden hätte, die frei von solchen Granulis wären; es müssen danach also alle Zecken infiziert sein.

Mehr Wert als alle die eben angeführten Gründe hätten Serumversuche zur Feststellung einer Identität gehabt; die hat Balfour leider nicht angestellt. Er erwähnt nur die Experimente Bouets (25), der die Balfourschen Gebilde bei der Spirochätose des französischen Sudans fand und durch Serumversuche nach Angaben Marchoux' eine Identität zwischen seiner und der Marchoux-Spirochäte feststellte.

Unsere oben erwähnten gleichartigen Versuche in vivo ergänzen die Entdeckung Bouets dahin, daß die Spirochäte des englischen Sudan (Balfour) Immunität gegen die brasilianische (Marchoux) verleiht, und umgekehrt. Da ferner Bouet weiter nachweisen konnte, daß die Spirochaeta neveuxi nov. spec. entgegen den Angaben Brumpts, im Senegal identisch mit seiner französischen Sudanspirochäte sei, so muß man als zwingende Schlußfolgerung dieser Beobachtungen die Annahme einer neuen Species in der Spirochäte Balfours fallen lassen und eine Identität zwischen den „coccoid bodies“ bildenden Spirochäten Balfours und Bouets und den Spirochäten, ohne Bildung solcher Einschlüsse (Brumpt, Blaizot, Marchoux etc.) ableiten; und da endlich die Spirochaeta granulosa penetrans unter europäischen Verhältnissen (Klima, Hühnerrasse) keine asexuellen Stadien produzierte, ist man zusammenfassend wohl berechtigt, zu erklären, daß nach den

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Erfahrungen oben zitierter Autoren und nach unseren eigenen Beobachtungen die verschiedenen, jeweilig zu Versuchen benutzten Spirochätenstämme sich im klinischen Bild, dem pathologischen Befund des befallenen Organismus, dem biologischen und serologischen Verhalten so ähnlich sind, daß, wenn man auf Grund der Reaktion bei dem Serumversuche in vitro auch eine Identität aller Stämme nicht anerkennen will, man doch nicht gleich eine Artfremdheit mit einem so komplizierten Entwickelungszyklus aufzustellen berechtigt ist.

Daß zur Bildung der Balfourschen Einschlüsse ein besonderes Klima und eine bestimmte Hühnerrasse erforderlich sei, ist sehr unwahrscheinlich. In Afrika selbst (Blaizot, Brumpt, Compte, Bouquet), in Amerika (Marchoux) und in Australien (Dodd) und schließlich bei künstlichem Tropenklima verläuft die Spirochätose ohne Bildung der Körperchen. Ebensowenig kann ein Rassenunterschied in den Wirtstieren ausschlaggebend sein; bei ihm kann der Verlauf und der Grad der Erkrankung (Blaizot, Balfour, Marchoux etc.) von dem gewöhnlichen Gang abweichen — und selbst das scheint nicht immer der Fall zu sein — es ist aber ausgeschlossen, daß der Entwickelungslauf eines Virus von einer Rassenverschiedenheit des Wirtstieres bestimmt werden kann.

Zum Schluß noch einige Bemerkungen über die Art der von anderen Autoren gefundenen Einschlüsse.

Nach den bis jetzt erschienenen Veröffentlichungen scheint Bouet (25) im französischen Sudan, dessen Gebilde von Dr. Sambon, dem ersten Deuter der Balfourschen Einschlüsse als Uebergangsstadien, mit den Balfourschen Körperchen als identisch erklärt wurden, ein weiterer Entdecker der Gebilde zu sein. Auffallend ist bei ihm allerdings, daß seine in Erythrocyten und im Knochenmark gefundenen Körperchen — im Gegensatz zu den bodies Balfours — sich nur zeigen, wenn die befallenen Hühner auf dem Wege der Heilung waren.

Neben ihm ist noch Jowett (24) in Kapstadt allem Anschein nach in der Lage gewesen, die neuen Gebilde zu finden.

Ebenso sind die Befunde Dschunkowskys und Luss' (27) zu bewerten, soweit sie sich auf die paranukleären Körperchen in unveränderten Erythrocyten spirochätenkranker Gänse erstrecken.

Die Chromatineinschlüsse in den veränderten roten Blutkörperchen normaler Gänse, Enten, Tauben etc. und die Gebilde in den anormalen Erythrocyten kranker und anscheinend gesunder Hühner kommen für die Balfourschen Gebilde aber sicher nicht in Betracht; ihre schlechte Färbbarkeit nach Giemsa, die schaumige Struktur, die undeutlichen Konturen, vor allem aber die Verdrängung des Kernes durch sie sprechen gegen eine Identität.

Die von Galli-Valerio (26) erwähnten Einschlüsse — 2—5 μ große abgerundete, birnförmige oder ovale, zum Teil leicht azurgefärbte Körperchen mit stark gefärbten, veilchenblauen Granulationen, die teilweise frei im Serum nachgewiesen werden konnten — haben auch so prinzipielle Unterscheidungsmerkmale von den Charakteristicis der Balfourschen, so z. B. die Färbbarkeit nach der Leishman-Methode im freien Serum, ihr Verschwinden vor dem Tode der befallenen Tiere, daß an eine Verwandtschaft nicht zu glauben ist. Es scheint sich bei ihm überhaupt um Zufallsbefunde zu handeln, da er seine Entdeckungen nur in „mehreren" roten Blutkörperchen (einer hühnerspirochätenkranken Ratte) und „hier und da" in den Erythrocyten eines Spirochätenhuhnes,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dagegen nicht bei vielen anderen kranken Hühnern seiner Experimente machen konnte. Wie weit die Hervorhebung des Befundes, daß die gerade befallenen roten Blutkörperchen rosa gefärbt waren, auf eine Degeneration hinweisen sollen, ist leider aus der Arbeit nicht zu ersehen. Interessant ist, daß der Autor selbst über die Natur der Körperchen kein Urteil fällen will. Die Frage, daß es sich um eine leichte Infektion mit Neigung zum chronischen Stadium handelt, läßt er offen.

Von den übrigen Autoren, die über die Balfourschen Einschlüsse — vor und nach ihrer Entdeckung — nichts berichten, kann mit sicherer Bestimmtheit behauptet werden, daß ihnen solche Gebilde nicht begegnet sind, denn ein Uebersehen ist bei der Zahl und Größe der eigenartigen Körperchen einfach ausgeschlossen.

Die bei unseren Untersuchungen gefundenen „Einschlüsse" beziehen sich nur auf vereinzelte, übrigens auch bei normalen Hühnern gelegentlich zu findende Kernderivate. Ihre Struktur, die gleiche Färbbarkeit, dazu Uebergangsstadien von normalem Kern über gezackte, abgeschnürte Kernkonturen zu ganz freien Kernpartikelchen lassen über die Natur dieser endoglobulären Teile einen Zweifel nicht zu.

Balfour selbst erwähnt solcher, von seinen wahren Körperchen wohl zu unterscheidenden Kernderivate, und ebenso Hindle; daß es sich bei dessen Gebilden — wie Balfour (44) meint — um eine hereditäre Infektion durch die Eier oder als Ueberbleibsel einer alten überstandenen Spirochätenerkrankung handelt, steht dahin; bei unseren Gebilden ist das jedenfalls nicht zutreffend, da es in unseren Gegenden eine en- oder epidemische Hühnerspirochätose und damit auch eine Vererbung durch die Eier nicht gibt. Ebensowenig ist unter den Verhältnissen an eine alte überstandene Erkrankung zu denken.

Es ist über die interessanten Einschlüsse noch nicht das letzte Wort gesprochen; ihre Bedeutung und ihre Natur kann natürlich nur da ergründet werden, wo sie aufzutreten pflegen.

Daß es sich bei ihnen aber nicht um parasitäre Gebilde spirochätenartiger Natur handelt, kann nach allen bisherigen Erfahrungen wohl mit Sicherheit angenommen werden.

Ob es nicht doch degenerative Produkte sind, verursacht durch Toxine der Spirochäten, die diese auffallenden Einschlüsse zeitigen, oder ob eine andere der Spirochätose ganz fremde Krankheit zu der Entdeckung geführt hat, muß die Zukunft lehren.

Literatur

1) Zuelzer, Margarete, Ueber Spirochaeta plicatilis Ehrenberg und deren Verwandtschaftsbeziehungen. (Arch. f. Protistenk. Bd. 24. 1912. p. 1 ff.)
2) Gross, Zur Nomenklatur der Spirochaeta pallida Schaudinn und Hoffmann. (Arch. f. Protistenk. Bd. 24. 1912. p. 109 ff.)
3) Eyferth, Lebensformen des Tier- und Pflanzenreiches. p. 312.
4) Dobell, On Cristipira veneris nov. spec. and the affinities and classification of Spirochaets. (Quart. Journ. Microsc. Sc. Vol. 56. 1911.)
5) Schaudinn, Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. [Vorläufige Mitteilung.] (Dtsche med. Wochenschr. Jahrg. 31. 1905. p. 1665 ff.)
6) Sambon, Manson's Tropical diseases. 1907. p. 833.
7) Swellengrebel, Sur la cytologie comparée des spirochètes et des spirilles. (Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 21. 1907. p. 448 ff.)
8) Borrel, Cils et division transversale chez le spirille de la poule. (Compt. rend. hebd. de la soc. de biol. T. 60. 1906. p. 138.)
9) Levaditi et Roché, J., Immunisation des spirilles de la tik-fever contre les anticorps. Mécanisme de la réchute. (Compt. rend. hébd. de la soc. de biol. T. 62. 1907. p. 815.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

10) Schaudinn u. Hoffmann, Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXII. 1905. p. 527.)
11) Löwenthal, Die Spirochäten. (Biophysikal. Centralblatt. Bd. 1.)
12) v. Prowazek, Morphologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühnerspirochäten. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 23. 1906. p. 554 ff.)
13) Balfour, Spirochaetosis of Sudanese fowls. (III. Report of the Wellcome research laboratories at the Gordon memorial college Khartoum. 1908. p. 38 ff.)
14) —, Spirochaetosis of Sudanese fowls. (IV. Report of the etc. 1911. p. 76 ff.
15) —, Further observations on fowl spirochaetosis. (Journ. of trop. Med. Vol. 12. 1909. p. 285.)
16) —, The rôle of the infective granule in certain protozoal infections as illustrated by the spirochaetosis of Sudanese fowls. (Ebenda. Vol. 14. 1911. p. 113.)
17) Hindle, On the life-cycle of Spirochaeta gallinarum. (Ann. of trop. Med. and Parasit. Vol. 4. 1911. No. 4.)
18) Breinl, On the morphology and life-history of Spirochaeta Duttoni. (Ann. of trop. Med. and Paras. Vol. 1. 1907. p. 435 ff.)
19) Breinl and Kinghorn, An experimental study of the parasite of the African tik-fever (Spirochaeta Duttoni). (Memoir of the Liverpool school of trop. Med. XXI. 1906. Sept.)
20) Dutton and Todd, A note on the morphology of Spirochaeta Duttoni. (The Lancet. 1907. 30. Nov.)
21) Dutton, Todd and Tobey, Concerning certain parasitic protozoa observed in Africa. (Memoirs of the Liverpool school of trop. Med. XXI. 1906. p. 91.)
22) Hoffmann, Zur Stellung der Spirochäten im System. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912. p. 520.)
23) Norris-Pappenheim and Flournoy, Study of a spirochaete obtaines from a case of relapsing fever in man with notes on morphology, animal reactions and attemps at cultivation. (The Journ. of infect. Dis. Vol. 3. 1906. p. 278.)
23a) Leishman, Observations on the mechanism of infection in tick-fever and on the hereditary transmission of Spirochaeta Duttoni in the tick. (Transact. of the Soc. of trop. Med. Vol. 3. 1910. p. 77 ff.)
24) Jowett, Note on the occurrence of fowl spirochaetosis at the Cape. (The agricult. Journ. of the Cape of Good Hope. Vol. 37. 1910. No. 6; nach Balfour zitiert.)
25) Bouet, Spirillose des poules au Sudan français. (Bull. de la soc. de pathol. exot. T. 2. 1909. p. 288.)
26) Galli-Valerio, Recherches sur la spirochétiase des poules de Tunisie. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 50. p. 189.)
27) Dschunkowsky et Luss, Sur l'étude des maladies protozoires des oiseaux domestiques en Transcaucasie. (Rev. gén. de méd. vét. T. 14. No. 163/164, resp. Ber. v. 9. intern. tierärztl. Kongr. in Haag. 1909. Sept.)
28) Dutton, Todd and Tobey, Concerning certain parasitic protozoa observed in Africa. (Ann. of trop. Med. and Paras. Vol. 1. 1907. p. 287.)
29) Henry, On the Haemoprotozoa of British sea-fish. [A preliminary note.] (Journ. of Pathol. and Bact. Bd. 14. 1910. p. 463; nach Balfour zitiert.)
30) Tidswell, Report of the Government Bureau of Microbiol. New South-Wales. 1909. p. 45; nach Balfour zitiert.)
31) Gillruth, Note on the existence of spirochaetosis affecting fowls in Victoria. (Proceed. Roy. Soc. Victoria. Vol. 23. 1910; nach Balfour zitiert.)
32) Dodd, Spirochaetosis in fowls in Queensland. (Journ. of comp. Pathol. and Therap. Vol. 23. 1910. Teil 1.)
33) Dobell, Researches of the spirochaets and related organisms. (Arch. f. Protistenkunde. Bd. 26. 1912. p. 117 ff.)
34) Hindle, Note on the foregoing communication by Dr. A. Balfour. (Parasitology. Vol. 5. 1912. No. 2.)
35) Manteufel, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Recurrensspirochäten und ihrer Immunsera. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 27. 1907/08. p. 327 ff.)
36) Marchoux et Salimbeni, La spirillose des poules. (Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 17. 1903. p. 568 ff.)
37) Kasarinoff, Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln. (Folia haematolog. Vol. 10. 1910. p. 391.)
38) Neufeld u. v. Prowazek, Ueber die Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner und über die Frage der Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 25. 1907. p. 494 ff.)
39) Comte et Bouquet, Recherches expérimentales sur la spirillose des poules en Tunisie. (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1908. p. 163 ff.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS.

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

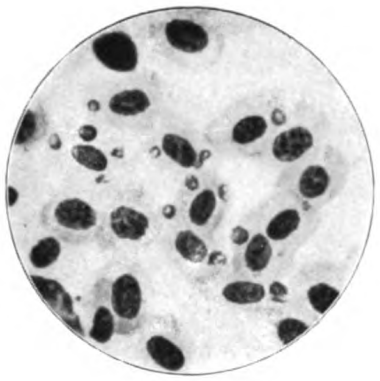


Fig. I.

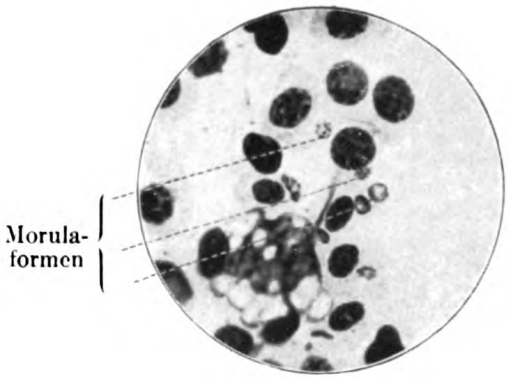


Fig. II.

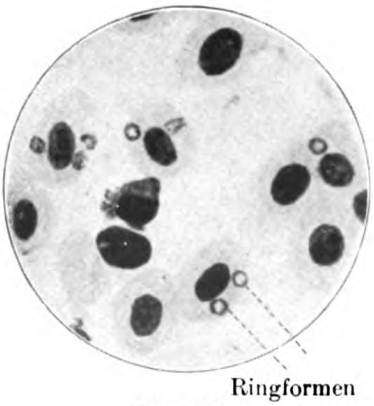


Fig. III.

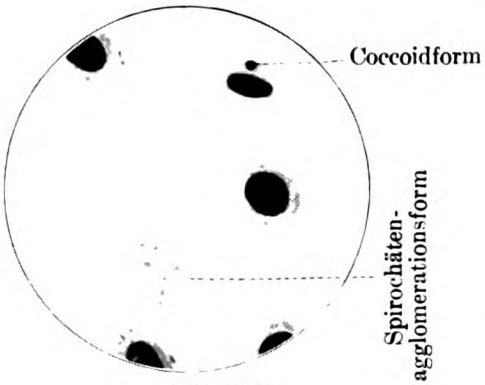


Fig. IV.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

40) Blaizot, Nouvelles recherches sur la spirochétose des poules. (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1910. p. 147 ff.)
41) Balfour, The value of vital blood staining in the study of the so-called infective granule. (Brit. med. Journ. No. 2668. 1912.)
42) Fülleborn u. Mayer, Martin, Ueber die Möglichkeit der Uebertragung pathogener Spirochäten durch verschiedene Zeckenarten. Notizen aus der Tropenpraxis. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenkrankh. Bd. 12. 1908. p. 29.)
43) Blaizot, Note sur la récurrence dans la spirochétose des poules en Tunisie. (Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. 1910. Part 2. p. 52.)
44) Balfour, The life-cycle of Spirochaeta gallinarum. (Parasitology. Vol. 5. 1912. No. 2.)

Tafelerklärung.

Größenverhältnisse 1 : 1000.

Fig. 1. Blutbild eines stark „infizierten" Huhnes (mehrfache „Infektion" eines Erythrocyten).
Fig. 2. Morulaformen.
Fig. 3. Ringformen.
Fig. 4. Zeigt das Größenverhältnis zwischen den Spirochäten und den Einschlüssen mittlerer Größe („Coccoid"-Form, agglomerierende Spirochäten).

Nachdruck verboten.

Die Kuhpockenimpfung und das Lama.

Von Prof. Dr. **Leonhard Voigt**, Hamburg.

Mit 1 Tafel.

Das Rind dient zwar überall als Träger des Kuhpockenimpfstoffes, aber die Schutzkraft dieses Stoffes vermindert sich nach wiederholten Passagen durch das Rind meistens bald und bis zur Unbrauchbarkeit. Besäße ein anderes, leicht zu beschaffendes Tier, eins unserer Haustiere, die Eigenschaften zur Hervorbringung eines ungeschwächten Schutzstoffs in ununterbrochener Fortpflanzung von Tier zu Tier, so daß dieser Stoff einwandfrei dem Menschen verimpft werden könnte, so würde das einen Fortschritt bedeuten.

Im Verlauf der Jahre habe ich, im Hinblick auf Obiges, die vaccinalen Eigenschaften unserer Haustiere wie anderer leicht zu beschaffender Tiere geprüft[1]; hier möchte ich meine kürzlich erhobenen Befunde der, wie es mir scheint, hochgradigen Tauglichkeit des Lama zur Lymphgewinnung kurz schildern.

Durch das Entgegenkommen des Herrn C. Hagenbeck, Besitzer des Tierparks, Hamburg-Stellingen, der mir seine Lamas unentgeltlich zur Verfügung gestellt hat[2], ist es mir ermöglicht worden, dieses Tier auf seine vaccinalen Eigenschaften zu prüfen.

Das Lama dient zwar nur in Südamerika als Haustier, kommt für die übrigen Länder nicht in Betracht, seine vaccinalen Eigenschaften erwiesen sich aber als sehr beachtenswert. Eine Mitteilung, die Carini über einen Versuch mit der Impfung dieses Tieres gemacht haben soll, ist mir nicht zugängig gewesen.

Das Lama ist ein äußerst gutmütiges Tier; man kann es, wie ein Kalb, auf den Impftisch legen, doch muß man sich vor seinen scharf-

1) Voigt, L., A propos des hôtes intermédiaires de la vaccine animale. (I. Congrès internat. de pathol. compar. du 17—23 Oct. 1912. T. II.)

2) Ich benutze diese Gelegenheit, Herrn C. Hagenbeck meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kantigen Hufen hüten; auch spuckt es aufgewürgten Mageninhalt, wenn gereizt. An seinem zottig behaarten Rumpfe bieten Unterleib, wie auch die Innenflächen der Oberschenkel, weil nur wenig behaart, geeignete, bequem zu rasierende Impfflächen mit weicher Haut. Mir standen zwei Lamas zur Verfügung.

An Lama No. 1, einem noch nicht ausgewachsenen Tiere, geimpft am 6. Sept. 1912, mit kritzelnden Impfstichen, wuchsen im Laufe von 5 Tagen Pusteln von mittlerer Größe (Fig. 1), die etwas kleiner blieben als die Pusteln eines Rindes, aber wesentlich größer wurden als am geimpften Schafe oder der Ziege. Der anfangs klare Pustelinhalt begann am 6. Tage sich zu trüben, trocknete danach ein. Die Borken stießen sich um den 20. Tag ab, mit Hinterlassung heller Narben.

Zur Impfung des Lama No. 1 war, mehr gegen den Nabel, eine Retrovaccine erster Generation, also ein ganz besonders kräftiger Impfstoff, weiter abwärts eine ebenfalls sehr virulente Lapine benutzt worden. Die Pusteln aus der Retrovaccine entwickelten sich ganz besonders kräftig, die Pusteln aus der Lapine mehr perlschnurförmig.

Am Lama No. 2, geimpft mit dem am 5. Tage gewonnenen und mit etwas Glyzerin verriebenen Impfstoffe des Lama No. 1, der 2 Tage alt geworden war, entstanden ebensolche Pusteln wie am Lama No. 1 (Fig. 2). Während der Reifung der Pusteln stieg bei beiden Tieren zwischen dem 5. und 7. Tage die Normaltemperatur von 38,3° C bei dem ersten Tier bis zu 39,3° C, bei dem zweiten Tier bis zu 38,8° C. Pathologische Nebenerscheinungen oder Spuren eines allgemeinen Ausschlags zeigten sich nicht.

Der dem Kaninchen, dem Rinde (Fig. 3) und dem Menschen (Fig. 4) übertragene Lamastoff wirkte überall ebenso kräftig wie beste Kalbslymphe, ließ sich auch von Rind zu Rind bis jetzt ungeschwächt fortpflanzen.

Die am 23. Sept. vom Kalb No. 27 aus Lamastoff gewonnene reichliche Ernte lieferte, mit Glyzerin emulsioniert, vom 22.—31. Oktober, auf 675 Erstimpflinge und 71 Wiederimpflinge verimpft, die schönsten Pusteln, mit einem persönlichen Erfolge der Erstimpfung in 100 Proz., der Wiederimpfung in 91 Proz., und mit einem Schnitterfolge der Erstimpfung in 99,37 Proz., der Wiederimpfung in 83 Proz. Der Erfolg war sogar bei mehreren in den Vorjahren 2mal ohne Erfolg Revaccinierten jetzt positiv. Dieser Impfstoff erwies sich nachher bis in den Januar hinein bei den um die Jahreswende erforderlichen Massenimpfungen als noch ganz ebenso erfolgreich wie im Oktober.

Zweifellos lassen sich vom Lama reichliche Ernten an Impfstoff gewinnen, denn die Tiere bieten leicht zugängliche Impfflächen von hinreichendem Umfange. Die Frage, wio lange der Kuhpockenimpfstoff von Lama zu Lama ununterbrochen sich fortpflanzen läßt, ohne an Virulenz zu verlieren, wird sich in den Impfanstalten Südamerikas erproben lassen. Ich nehme an, daß man dort das Lama ebensogut wie das Kaninchen wird zur Lymphgewinnung benutzen können. Dann dürfte man dem Stoff des Lama den Namen „Lamine“ geben, wie der Kaninchenstoff „Lapine“ genannt wird.

Der Verwendung des Lamastoffes in Gestalt einer Glyzerinemulsion zur Menschenimpfung dürften Bedenken nicht entgegentreten, weil das Lama als Schlachttier verwendet werden kann, seine inneren Organe also tierärztlicher Besichtigung zugängig gemacht werden können.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 1. Lama No. 1 horas 6 × 24 post vaccinationem 12. Sept. 1912.

Fig. 2. Lama No. 2 horas 6 × 24 post vaccinationem 19. Sept. 1912.

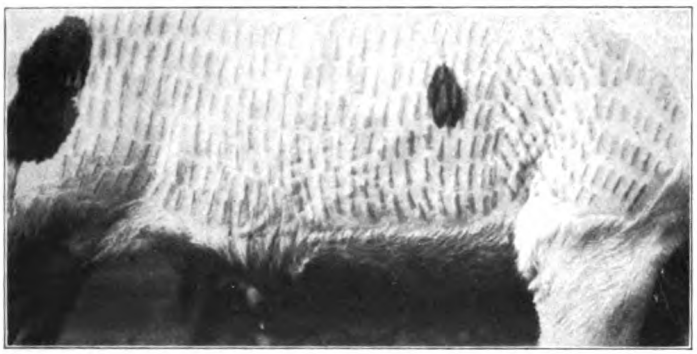


Fig. 3. Kalb No. 26. Retrovaccine 2. Generation. Pusteln aus Stoff vom Lama No. 1 von horas 4 × 24 post vaccinationem.

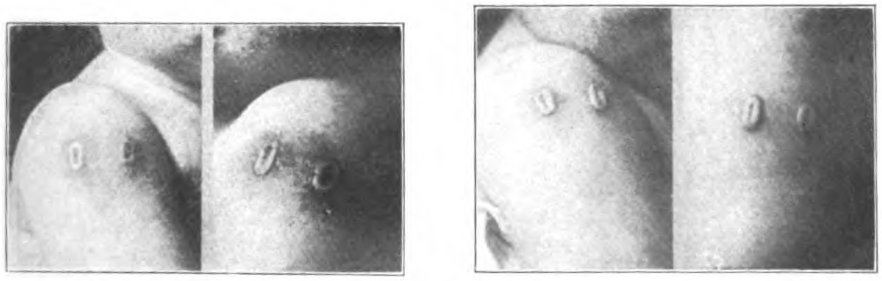


Fig. 4. Am linken Arme Pusteln aus Lamalymphe, am rechten Arme Pusteln aus Kalbsstoff horas 7 × 24 post vaccinationem 7. Okt. 1912.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS.

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Hämolytische Eigenschaften des Menschenserums auf 2—4 verschiedene Blutkörperchenarten zu gleicher Zeit untersucht.

[Aus dem serologischen Laboratorium der k. k. medizin. Universitätsklinik zu Krakau. Direktor Prof. Dr. Jaworski.]

Von Dr. **J. Kostrzewski,** Assistenten an der Klinik.

Die nachstehende Arbeit handelt von Heterolysinen. Gemäß der Rolle, die das Komplement in der Immunitätslehre spielt, suchen alle bisherigen Untersuchungen (ausgenommen die Arbeit von Aschenheim, diese Zeitschrift. Bd. 49. H. 1) im Blutserum Schwankungen, bzw. den Schwund des Komplementes festzustellen. Die dabei geübte Versuchsanordnung ist sehr einfach; mit einer oder der anderen Blutkörperchenart, welche gewöhnlich von Menschenserum hämolysiert wird, wird das Serum zusammengebracht und nach gewisser Frist das Resultat abgelesen; oder aber, um bei Bestimmung des Komplementes vom Ambozeptor des Serums unabhängig zu sein, werden Serum, Blutkörperchen und eine starke Dosis des entsprechenden Immunambozeptors (Moro benutzt den menschlichen Normalambozeptor) verwendet. Entbehrt das Serum der hämolysierenden Eigenschaft, so wird das dem Mangel an Komplement zugeschrieben; der Normalambozeptor des Serums bleibt dabei unberücksichtigt. Von den bisherigen Untersuchungen sind unsere insofern verschieden, als sie den Ambozeptorgehalt des Serums zu beurteilen suchen, ferner, daß sie das Verhalten eines und desselben Serums gegenüber zweien, gewöhnlich 3—4 Blutkörperchenarten zu gleicher Zeit berücksichtigen.

Methodik der Untersuchung.

Nach der Entnahme wurde das Menschenblut durch 6—8 Stunden im Eiskeller aufbewahrt. Ein Teil des gewonnenen Serums wurde im Verhältnis 1 ccm + 4 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung verdünnt, das andere bei 56° C durch $^1/_2$ Stunde inaktiviert und nachher verdünnt. Das Serum wurde immer in Mengen von 1, 0,75, 0,5, 0,25 und 0,1 ccm verwendet; von der 5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung wurde 0,5 ccm gebraucht; es wurde immer mit 2,5 ccm Gesamtvolumen gearbeitet. Zu inaktiviertem Serum wurde 0,5 ccm 1 : 10 verdünntes Meerschweinchenserum als Komplement zugegeben und deshalb entsprechend weniger von der NaCl-Lösung. Nach einstündigem Verweilen bei 37° C wurde das Resultat abgelesen. Beim Inaktivieren können Normalambozeptoren vernichtet werden; um aber über die beiden Bestandteile des Hämolysins eine Orientierung zu gewinnen, wurde in folgender Weise vorgegangen: Sowohl das unverdünnte aktive Serum wie auch die Gläser mit je 0,5 ccm Blutkörperchenaufschwemmung und 0,5, 0,75, 1,0, 1,25 und 1,4 ccm NaCl-Lösung gefüllt wurden $^1/_4$ Stunde im Eiskeller bei ca. +5° C gehalten. Dann wurde das Serum auf 1 : 5 verdünnt, in die Gläser getan und jetzt wieder 2 Stunden in derselben Temperatur im Eiskeller aufbewahrt. Nach dieser Frist wurden die Gläser zentrifugiert und die klare Flüssigkeit abpipettiert[1]); zu dem Bodensatz wurden 2 ccm 0,9-proz. NaCl-

1) Das Zentrifugat wurde ab und zu auf seine hämolytischen Eigenschaften mit derselben Blutkörperchenart, welche sensibilisiert wurde, geprüft (0,5 ccm der entsprechenden Blutkörperchenaufschwemmung + 2 ccm des Zentrifugates).

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Lösung gegeben, die Gläser geschüttelt, dann 0,5 des auf 1:10 verdünnten Meerschweinchenserums zugetan, der Inhalt der Gläser wieder durchgeschüttelt und das Resultat nach einer Stunde bei 37° C langem Stehen abgelesen. Als Kontrolle diente Bodensatz von 0,5 ccm Blutkörperchenaufschwemmung mit 1 ccm ($^1/_5$ verdünnt) Serum sensibilisierter + 2,5 ccm NaCl-Lösung. Jedes Serum wurde also auf jede Blutkörperchenart in drei Reihen untersucht.

I. Reihe: Das native Serum ($^1/_5$ verdünnt).

NaCl	1,0	1,25	1,5	1,75	1,9
Serum	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Blutkörperchen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

II. Reihe: Das inaktivierte Serum ($^1/_5$ verdünnt).

NaCl	0,5	0,75	1,0	1,25	1,4
Serum	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Komplement	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Blutkörperchen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

III. Reihe: Das native Serum ($^1/_5$ verdünnt) durch Sensibilisierung der Blutkörperchen.

NaCl	0,5	0,75	1,0	1,25	1,4
Serum	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Blutkörperchen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

2 Stunden im Eiskeller gehalten, nachher zentrifugiert, die Flüssigkeit abpipettiert und zum Bodensatz 2 ccm NaCl + 0,5 $^1/_{10}$ verdünnten Meerschweinchenserums zugegeben. Bei dieser Art der Versuchsanordnung gewann man in der I. Reihe den hämolytischen Titer des nativen Serums; in der Reihe II den Titer des Ambozeptors des inaktivierten Serums; in der Reihe III durch Sensibilisierung der Blutkörperchen den Ambozeptortiter des nativen Serums. Gebraucht wurden Hammel-, Meerschweinchen-, Kaninchen- und Ochsen-Blutkörperchen. Das Hammelblut stammte von 3 Tieren; bei allen dreien war es von derselben Resistenz; die übrigen Blutkörperchenarten waren nicht von gleicher Herkunft. Es wurden im ganzen 115 verschiedene Sera untersucht; 23 mit Hammel- und Ochsenblut; 26 mit Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenblut; 29 mit Hammel-, Meerschweinchen- und Ochsenblut, und 37 mit Hammel-, Meerschweinchen-, Kaninchen- und Ochsenblutkörperchen.

Auf Hammelblut wurden alle 115 Sera untersucht, auf Ochsenblut 89, auf Meerschweinchenblut 94, auf Kaninchenblut 63 Sera. Mehrere Sera wurden in kürzeren oder längeren Zeitintervallen zu wiederholten Malen, stets mit derselben Blutkörperchenart, geprüft.

Befunde.

Vorversuche haben gezeigt, daß die Hämolyse, nachdem die Gläser eine Stunde bei 37° C gestanden hatten, nicht merklich weiterschreitet; daher wurde das Resultat immer nach dieser Zeit abgelesen.

Da die untersuchten Sera hauptsächlich von kranken Individuen stammen, wollen wir nicht von dem normalen Gehalt des Menschenserums an Hämolysin sprechen, wohl aber von seinen größeren, kleineren, bzw. dem Fehlen seiner hämolytischen Eigenschaften. Das Arbeiten mit den 4 Blutkörperchenarten mit ein und demselben Serum ergab folgendes:

1) Ein und dasselbe Serum auf die 4 Blutkörperchenarten untersucht, zeigt gegenüber diesen verschiedene hämolytische Kraft. Am stärksten werden hämolysiert Hammel- und Meerschweinchenblutkörperchen; der Titer steigt bis auf 0,25 ccm des Serums; der Titer für Kaninchenblutkörperchen bis 0,5 ccm, für Ochsenblutkörperchen auch bis 0,5 ccm.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) Gegenüber einer und derselben Blutkörperchenart zeigen verschiedene Sera sehr große Unterschiede ihrer hämolytischen Eigenschaften. Weder im Alter[1]), noch im Fieber, den Ernährungszustand und einer großen Reihe verschiedener Krankheiten ist die Ursache der Schwankungen des hämolytischen Titers der Sera zu finden. Speziell sei hingewiesen auf die Blutkrankheiten und die Leukocytose; es besteht kein Zusammenhang zwischen letzteren und dem hämolytischen Titer des Serums.

3) Ochsenbluthämolysin kommt im Menschenserum nicht oft vor. Von 89 auf Ochsenblutkörperchen untersuchten Fällen zeigten 12 Sera hämolytische Eigenschaften. Eine Ursache des Hervortretens des Ochsenbluthämolysins im Menschenserum (alle diese Sera, ausgenommen 2 von Graviden, stammen von kranken Individuen) können wir nicht angeben; es kann nur so viel gesagt werden, daß manche von den Seris, die starke hämolytische Eigenschaften gegen Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen zeigen, auch Ochsenbluthämolysin enthalten.

4) Das Fehlen des Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenbluthämolysins im Menschenserum muß als pathologisch angesehen werden.

5) Es brauchen nicht zugleich die Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenbluthämolysine in einem und demselben Serum zu fehlen.

6) Außer der Art und der Stärke der vorhandenen Hämolysine zeigt das Menschenserum auch andere Unterschiede im Verhalten gegenüber den 4 Blutkörperchenarten.

a) Kaninchenblutkörperchen werden in den größeren Dosen des Serums hämolysiert, in den mittleren teils hämolysiert, teils agglutiniert, in noch kleineren nur agglutiniert. Genauere Grenzen brauchen nicht angegeben zu werden, weil sie mit der hämolytischen Stärke des Serums wechseln. Die hämolytischen und agglutinierenden Eigenschaften des Serums gehen wieder nicht immer parallel miteinander; daß keine Agglutination mit Kaninchenblutkörperchen vorhanden ist, kommt ab und zu vor; irgendwelche Regel aber in dieser Richtung konnten wir nicht finden.

b) Das inaktivierte Serum kann man mit Meerschweinchenkomplement reaktivieren für Hammel- und Ochsen-Blutkörperchen; für Meerschweinchen- und Kaninchen-Blutkörperchen gelang es uns aber niemals. Das inaktivierte Serum agglutiniert die Kaninchenblutkörperchen etwas stärker als das native.

c) Beim Sensibilisieren der Blutkörperchen bei der oben beschriebenen Art des Vorgehens (d. h. vor Zusammenbringen wurden alle Reagentien gekühlt) gelang es uns, beide Bestandteile des Hämolysins zu trennen für Hammel- und Ochsen-Blutkörperchen; für Ochsenblutkörperchen in allen 12 Fällen; für Hammelblutkörperchen ausgenommen zwei Sera (in einem Falle lag Ca. peritonei, im anderen Ca. ventriculi vor); diese Sera hämolysierten auch im Eiskeller. Daß hier kein Versuchsfehler vorlag, lehrte die wiederholte Prüfung derselben Sera; daß es sich um zusammengesetzte Hämolysine handelte, ging daraus hervor, daß das inaktivierte Serum unwirksam war.

Bei 2 Stunden langem Sensibilisieren wurde immer der ganze Ambozeptorgehalt gebunden, ausgenommen die sehr stark wirksamen Sera,

---

1) Die Individuen, deren Blut untersucht wurde, standen im Alter von 6—72 Jahren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bei welchen offenbar 0,5 ccm Blutkörperchenaufschwemmung dazu nicht reichte. Kaninchen- und Meerschweinchen-Blutkörperchen wurden beim Sensibilisieren agglutiniert; das Zentrifugat verlor seine hämolytischen Eigenschaften für die betreffende Blutkörperchenart. Nachdem 11 untersuchte Sera in der zweiten und dritten Reihe unserer Versuchsanordnung immer das besprochene Verhalten gegen Meerschweinchen- und Kaninchen-Blutkörperchen gezeigt hatten, verwandten wir seither das inaktivierte Serum und das Sensibilisieren der Blutkörperchen nur bei Hammel- und Ochsen-Blutkörperchen. — Die durch 30′ bei 56° C inaktivierten Sera — dieses bezieht sich nach dem oben Gesagten nur auf Hammel- und Ochsen-Blutkörperchen — konnten wir immer reaktivieren, ausgenommen die Sera, welche unwirksam oder schwach wirksam in der ersten Reihe unserer Versuchsanordnung gefunden wurden. Ob es sich bei den schwachlytischen Seris um thermolabile Ambozeptoren handelt, oder nur um analoge Abschwächung des Ambozeptors beim Inaktivieren, welche bei den mittelkräftig-lytischen Seris zu beobachten ist, bleibt offen.

Wie gesagt, suchen unsere Versuche in der II. und III. Reihe unserer Versuchsanordnung den Ambozeptorgehalt der Sera zu bestimmen. Zum Aktivieren der inaktivierten Sera und der sensibilisierten Blutkörperchen gebrauchten wir 0,5 ccm auf 1 : 10 verdünnten Meerschweinchenserums. Daß das Meerschweinchenserum als Komplement nicht immer gleichwertig ist, ist bekannt. Diese Methodik der Untersuchung kann daher keine Ansprüche auf Exaktheit der Titrierung des Ambozeptors und indirekt des Komplementes der Sera haben; jedoch ergibt sie im großen und ganzen folgendes:

Je stärker sich die Sera in der ersten Versuchsreihe gezeigt hatten, deste stärker konnten sie in der Reihe II und III aktiviert werden; (diese Formel berücksichtigt nicht die Details, von denen an anderer Stelle gesprochen wird) oder mit anderen Worten gesagt, Ambozeptor- und Komplementgehalt eines Serums gehen mehr oder weniger parallel miteinander. Besonders deutlich tritt das hervor in der III. Reihe unserer Versuchsanordnung. Beim Sensibilisieren der Blutkörperchen zeigten die lytischen Sera stärkere Wirkung, als in der ersten Reihe, wogegen die unwirksamen Sera der ersten Versuchsreihe in der dritten entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Grade aktiviert werden konnten. Ausnahme davon bildet Serum No. 9 und 16 (s. die Tabelle), d. h. in der ersten Reihe der Versuchsanordnung zeigten sie fast gar keine hämolytischen Eigenschaften, in der dritten dagegen gaben sie in der Dosis 1 ccm des Serums vollständige Hämolyse, in 0,75 ccm noch starke.

Normales Menschenserum enthält zugleich Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchen-Bluthämolysin. In der folgenden Tabelle geben wir jene von den von uns untersuchten Seris, die wir gemäß dem obigen Standpunkte als pathologisch ansehen.

Die wiederholt untersuchten Sera teilen wir in zwei Gruppen; die erste umfaßt die Sera, die bei wiederholter Prüfung keine Unterschiede gegenüber der ersten Untersuchung zeigen:

a) Die wirksamen Sera (diese stammen von teils gesunden, teils mit ganz verschiedenen Krankheiten behafteten Individuen und einigen Graviden) zeigten, abermals untersucht, dieselben hämolytischen Eigenschaften.

b) Die unwirksamen Sera No. 1, 2, 3, 4 wurden bei wiederholter Prüfung, in Intervallen von 7—25 Tagen von der ersten Untersuchung gerechnet, immer unwirksam gefunden.

Zweite Gruppe. Unter a) rechnen wir die Sera No. 5, 6 und 7; in allen 3 Fällen handelt es sich um lokale Eiterungen, in allen drei nach

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diagnose und No. des Versuches	Hammelblutkörperchen	Meerschweinchenblutkörperchen	Kaninchenblutkörperchen	Ochsenblutkörperchen	Bemerkungen
1) Cirrhosis hep. atroph., Lues peracta	0	0	0	0	Wassermann positiv
2) Tumor cerebri	0	0	0	—	Wassermann negat.
3) Lymphaemia	1 ccm Spur von H.	0	0	0	Leuk. 87 200 Erythr. 4 244 000 Hb. 88 Proz.
4) Akromegalia	0	1 u. 0,75 ccm starke H., aber nicht komplett	1 u. 0,75 ccm H. + Agg.	—	Leuk. 8800
5) Abscessus paraurethr.	0	—	—	0	Temp. 39,7° Leuk. 12 400
6) Mastitis sup. in individuo cum Leukaemia myelogene	0	1 ccm starke H., 0,75 ccm schwache H.	1 ccm Spur von H.	0	Temp. 38,7° Leuk. 400 000
7) Mastitis suppur.	0	1 ccm komplett	0	—	Temp. 37,7° Leuk. 11 000
8) Sepsis puerperalis, Anaemia posthaemorrhagica	1 ccm Spur von H.	1 ccm fast komplett	1 ccm starke H. + Agg.	—	Temp. 39,2° Leuk. 10 800
9) Sepsis puerperalis	0	1 ccm starke H.	0	—	Temp. 38,8° Leuk. 17 800
10) Tabes dorsalis	0,75 ccm komplette H.	1 ccm komplette H.	1 ccm Spur von H.	—	Wassermann positiv
11) Ca. ventriculi, Lues peracta	0	1 ccm fast komplett	1 ccm Spur von H.	—	Wassermann negat.
12) Paralysis progressiva	0,75 ccm komplett	0	0	—	Wassermann positiv
13) Paralysis progressiva	0	1 ccm Spur von H.	1 ccm Spur von H.	—	Wassermann positiv
14) Paralysis progressiva	0	0,75 ccm komplett	1 ccm Spur von H.	—	Wassermann positiv
15) Splenomegalia anaemia	0	1 ccm starke H.	0	—	Wassermann positiv
16) Tertiana duplex	0,75 ccm komplett	0,75 ccm fast komplett	—	—	Schüttelfrost Temp. 39,7°

Erklärung der in der Tabelle gebrauchten Zeichen: H. = Hämolyse; Agg. = Agglutination; — = nicht untersucht; 0 = keine Hämolyse in 1 ccm Serum; Leuk. = weiße, Erythr. = rote Blutkörperchen.

Entleerung des Eiters (2—3 Tage nach der Operation zum zweitenmal untersucht) haben die Sera hämolytische Eigenschaften gegen Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenblut erlangt, die sie vor der Operation entbehrt hatten. Als Beispiel geben wir das Serum No. 6 an:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Serum No. 6	Hammelblutkörperchen	Meerschweinchenblutkörperchen	Kaninchenblutkörperchen	Ochsenblutkörperchen	Bemerkungen
20. 2. 1912 An demselben Tage in Lokalanästhesie operiert	0	1 ccm starke H., 0,75 ccm schwache H.	1 ccm Spur von H.	0	Temp. 38,7° Leuk. 400 000 Diazoreaktion im Harne
23. 2. 1912	1 u. 0,75 ccm starke H.	0,50 ccm komplette H.	0,75 ccm komplette H.	0	Temp. 36,7° keine Diazoreaktion im Harne

Von 12 im ganzen von uns untersuchten Lokaleiterungen zeigten den Schwund der hämolytischen Eigenschaften nur die drei in der Tabelle berücksichtigten Sera; die übrigen Sera haben von ihren Hämolysinen nichts eingebüßt. Wo die Ursache hiervon zu suchen ist, bildet den Gegenstand weiterer Untersuchungen; jedenfalls ist die Ursache des ungleichmäßigen Verhaltens der Sera von Kranken mit Lokaleiterungen nicht in der Art des Eitererregers zu suchen; reine Streptokokkenkulturen wurden auch gezüchtet vom Eiter in 7 von den 9 Fällen, deren Sera Hämolysine in hohem Grade besaßen.

b) Im Falle No. 8 handelte es sich um Sepsis puerperalis mit starker, posthämorrhagischer Anämie; während der Infektionskrankheit zeigt das Blut schwache hämolytische Eigenschaften (siehe die Tabelle). Zum zweitenmal wurde das Serum 18 Tage nach der Entfieberung untersucht; 10. Juni Meerschweinchen-, Hammel- und Kaninchenblutkörperchen zeigen nicht eine Spur von Hämolyse auch in der Dosis von 1 ccm; zum drittenmal wurde das Serum untersucht am 23. Juni, an diesem Tage waren alle 3 Blutkörperchenarten in der Dosis von 1 ccm schwach hämolysiert. Dieser Fall wurde ausführlicher besprochen, um zu zeigen, daß die Regeneration der hämolytischen Eigenschaften des Menschenserums nicht so rasch abläuft, wie allgemein angenommen wird.

c) Im Falle No. 16 wurde zum erstenmal das Serum am 25. April 1912 $^1/_2$ Stunde nach Beginn des Schüttelfrostes entnommen; Temperatur 39,7° C.

Hammelblut: 0,75 ccm komplett, 0,50 ccm fast komplett, 0,25 ccm Spur von Hämolyse.

Meerschweinchenblut: 1 ccm komplett, 0,75 ccm fast komplett, 0,5 ccm Spur von Hämolyse.

26. April, also 24 Stunden nach dem Anfall, Patient fieberfrei.

Hammelblut: 1 ccm nur Spur von Hämolyse.

Meerschweinchenblut: Auch in 1 ccm 0 Hämolyse.

Also während des Fieberanfalles sind hämolytische Eigenschaften des Serums vorhanden, 24 Stunden nachher keine zu finden.

d) Serum No. 15.

Serum No. 15	Hammelblutkörperchen	Meerschweinchenblutkörperchen	Kaninchenblutkörperchen	Bemerkungen
21. 6. 1912	0	1 ccm starke, 0,75 ccm schwache H.	0 H., nur Agg.	Wassermann positiv
29. 6. 1912	1 ccm komplette, 0,75 ccm starke H.	1 ccm starke, 0,75 ccm schwache H.	1 ccm starke H. u. Agg.	Wassermann nicht untersucht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Am 21. Juni nach der Entnahme des Blutes wurde 0,40 Salvarsan intravenös injiziert, 8 Tage nachher wurden die hämolytischen Eigenschaften des Serums bedeutend stärker gefunden; weiter wurde das Serum nicht geprüft, weil der Patient die Anstalt verlassen hatte. In diesem Falle müssen wir den Grund der Aenderung der hämolytischen Eigenschaften des Serums in der Salvarsanbehandlung sehen, um so mehr, als auch der klinische Zustand des Patienten sich günstig geändert hat; die Milz ist um 2 Finger kleiner geworden. Was die Pathogenese des Schwundes der hämolytischen Eigenschaften des Serums anbelangt, so zeigen unsere Untersuchungen, daß die Ursache sein kann lokale Eiterungen, Sepsis (Fall No. 8, erst nach der Entfieberung Hämolyse nicht vorhanden) und Lues, z. B. Serum No. 1, 11, 12, 13, 14, 15 (siehe Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 14. Heft 2). Für die Auffassung, daß die Hämolysine eine Schutzvorrichtung des Organismus gegen Infektionen darstellen, konnten wir in unserer klinischen Beobachtung keine Stütze finden. Die Patienten, deren Sera keine hämolytischen Eigenschaften zeigten, wurden gefragt, ob die Wunden, die sie sich gelegentlich zuziehen (z. B. beim Rasieren), eitern, oder ob sie oft an Angina follicularis zu leiden haben; sie gaben alle verneinende Antworten; auch zwei von Graviden, deren Sera sehr schwache hämolytische Eigenschaften zeigten besonders im Vergleich mit den übrigen Graviden (die Sera der Graviden wirken sehr stark hämolytisch), haben fieberfrei das Puerperium überstanden.

Schlußfolgerungen.

1) Am besten von den vier von uns verwendeten Blutkörperchenarten sind zum Studium der Menschenserumhämolysine die Hammelblutkörperchen geeignet.

2) Normales Menschenserum enthält Hammel-, Meerschweinchen- und Kaninchenbluthämolysin.

3) Alle drei Hämolysine brauchen gleichzeitig in ein und demselben Serum nicht zu fehlen, daher ist es angezeigt, jedes Serum auf alle drei Blutkörperchenarten zu prüfen.

4) In den meisten alytischen Seris ist mit der von uns geübten Untersuchungsmethode der Ambozeptor nicht zu finden.

Nachdruck verboten.

Experiments on the prophylactic inoculation against the experimental plague pneumonia in guinea-pigs.

By Prof. Dr. **G. Shibayama,** Tokio.

Introduction.

The prophylactic inoculation against plague pneumonia constituted one of the most interesting items discussed before the International Plague Conference at Mukden in 1911, which was held in consequence of the fierce epidemic of plague pneumonia that prevailed in Manchuria during that year. Our experiments, however, having chiefly been made

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

with bubonic plague, we were at a loss what to do with plague pneumonia. During the aforesaid epidemic, prophylactic inoculation was made to a great extent. However, it was concluded by the deligates that the statistics which had been collected during that pest epidemic did not allow them to come to any definite conclusion about the value of active prophylactic inoculation against plague pneumonia. They, therefore, passed the following motion "that experiments on animals should be carried on by the method of inhalation in order to find out which vaccin can be best used against pneumonic plague".

The author having been present at the Conference as one of the deligates, made a series of experiments on the active prophylactic inoculation against pneumonic plague in animals according to the decision of the congress, which constitutes the present communication.

General methods.

All the cases in Manchuria having exclusively been of the primary pneumonic plague, infected through inhalation, our experiments should be made with animals infected through inhalation also. But the difficulty met with in carrying on the experiments with guinea-pigs, for they are best adapted, is that they do not get the disease simply because they have a thick cluster of hair in their nostrils through which they breathe. I discovered at Mukden that while the patient passes out the plague bacillus in great numbers through their nostrils, for upon the open culture media placed around and near him when he caughed severely, a thick growth of the bacillus was produced, five guinea-pigs which had been kept near him for twenty four hours in such a way as to receive the materials caughed out right in their faces did not develop any symptoms of plague pneumonia. Again, the trial was made to infect them by means of artificial inhalation of the bacillus by keeping the mouths of the animals open. This brought about no better effect, only producing cervical buboes. Therefore, the following conclusion was made that the best method applicable in the experiments is to inject a minute quantity of the bacillus into the parenchyma of the lung.

For this purpose, an emulsion of 1 ear-loopful living virulent bacilli from the agar and 10 c. c. physiological saline solution was filled in the needle of a syringe having $^1/_4$ m. m. diameter, and the smallest drop which emit from the point was inoculated into the lung. The technique followed by me was as follows. — The emulsion prepared according to the preceding directions is sucked up into the syringe and then it is pushed out entirely. But one final forcible push of the stamp of this emptied syringe will issue forth still another minute drop. I intended to inoculate this last minute particle into the lung. Germs sticking around the needle can be cleanly wiped away with a piece of gauze saturated with alcohol, inorder to avoid them from infecting the subcutaneous tissue or the muscle through which the needle is passed. The animal is first shaven clearly at the right breast. Then its right leg is pushed aside wide enough to pass the needle into the lung at the lower edge of the great pectral muscle. The fact that by this method the animal can be made to develop pneumonia exclusively in the parenchyma of the lung, without affecting the subcutaneous tissue, muscles or bronchial cavity, has been proven by the repeated anatomical findings. The possibility of thus passing a foreign material into the lung exclusively

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

may be demonstrated by the injection of the color-solution with the same technique.

For the purpose of determining the efficacy of various plague vaccins, a number of animals were treated each separately with them previous to the inoculation with the virulent plague bacillus isolated from the cases in Manchuria into the parenchyma of the lungs according to the method explained above, and then observed how they can be made to survive or how many days their deaths should be protracted.

The normal guinea-pigs will die mostly on the fourth day by the intraparenchymal inoculation of the bacilli according to my method. Quite exceptionally they will die on the third or on the fifth day. Therefore, I considered those that had lived more than five days to have been protracted from death and the calculation was made.

1. Prophylactic inoculation with the nucleo-proteid vaccins.

The nucleo-proteid under consideration was prepared from the agar-culture of the virulent plague bacillus. First 1 % NaOH solution is added into the culture, to effect bacteriolysis. When the fluid became transparent, it is precipitated by means of acetic acid and the whole content is laid over-night. It is then dessiccated over sulphuric acid. The nucleo-proteid thus obtained is powdered and weighed. It was, then, dissolved in weak alkalies.

One set of animals received $^1/_{20}$ mg of such solution for the first injection and further $^1/_2$ mg for the second, while the other set received $^1/_5$ mg for the first and 1 mg for the second. One received the living bacillus after an elapse of ten days as the controls. Having observed no development of the protective power in these cases, the experiment

Table I.

Prophylactic inoculation with the nucleo-proteid.

Animal	Weight in g	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		3rd. Inoculation		4th. Inoculation		Intraparenchymal inoculation of the living virulent bacilli (date)	Results	Interval between inoculation of vaccin and living organism	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date	Dose	Date	Dose	Date				
No. 1	230	$^1/_{10}$ mg	10. 7.	$^1/_2$ mg	18. 7.	—	—	—	—	28. 7.	30. 7. †	10 days	nil
„ 2	240	„	„	„	„	—	—	—	—	„	„ †	10 „	„
„ 3	250	„	„	„	„	—	—	—	—	18. 9.	21. 9. †	60 „	„
„ 4	315	„	„	„	„	—	—	—	—	„	„ †	60 „	„
„ 5	260	„	„	„	„	—	—	—	—	17. 8.	22. 8. †	30 „	„
„ 6	225	„	„	„	„	—	—	—	—	„	20. 8. †	30 „	„
„ 7	255	„	„	„	„	10 mg	23. 8.	20 mg	31. 7.	18. 9.	21. 9. †	18 „	„
„ 8	370	„	„	„	„	„	„	„	„	4. 10.	6. 10. †	34 „	„
„ 9	230	$^1/_5$ mg	10. 7.	1 mg	18. 7.	—	—	—	—	28. 7.	30. 7. †	10 „	„
„ 10	275	„	„	„	„	—	—	—	—	„	4. 8. †	10 „	„
„ 11	235	„	„	„	„	—	—	—	—	17. 8.	20. 8. †	30 „	„
„ 12	235	„	„	„	„	—	—	—	—	„	21. 8. †	30 „	„
„ 13	255	„	„	„	„	10 mg	23. 7.	20 mg	30. 7.	4. 10.	8. 10. †	34 „	„
„ 14	295	„	„	„	„	„	„	„	„	25. 9.	28. 9. †	25 „	„
„ 15	235	„	„	„	„	„	„	„	„	„	29. 9. †	25 „	„
„ 16	260	„	„	„	„	„	„	„	„	„	28. 9. †	25 „	„
„ 17	225	„	„	„	„	„	„	„	„	„	3. 9. †	25 „	„
„ 18	335	„	„	„	„	„	„	„	„	4. 10.	7. 10. †	64 „	„

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

was repeated with 10 mg for the third and 20 mg for the fourth additional inoculation. After receiving such a great quantity, the animals were inoculated with the living organism on the 18th, 25th, 34th and 64th day from the last treatment. In no cases the protraction of death occurred. Therefore, it can be said that this substance can produce no protective power against plague pneumonia.

The table I shows the results.

2. Prophylactic inoculation with the killed bacilli from the broth culture.

The vaccin used in this experiment was prepared after the similar method employed by Haffkin in India, from the two months old broth culture. It was pasteurized at 60° C for 30 minutes into which phenol was added to the extent of 0.5 % 1.0 c. c. of such preparation was injected for the first time and then again 2.0 c. c. for the second. On the 12th, 20th, 37th and 50th day, the living virulent bacilli were inoculated into the lung. Of the 10 animals 1 survived, 6 lived to 12 days longer than the controls and the remaining 3 died on the same day as the controls.

Thus the broth culture vaccin immunizes the animal to a certain degree, if not high.

The following table shows the detail:

Table II.

Prophylactic inoculation with the 2 months old culture vaccin (killed by heat).

Animal	Weight	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		Inoculation with living bacilli into the lung	Results	Interval between inoculation of vaccin and germ	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
No. 19	315	1.0 c. c.	26. 8.	2.0 c. c.	5. 9.	18. 9.	18. 9. †	12 days	nil
„ 20	270	„	„	„	„	„	30. 9. †	12 „	12 days
„ 21	325	„	„	„	„	„	19. 9. †	12 „	nil
„ 22	280	„	„	„	„	25. 9.	—	20 „	survived
„ 23	355	„	„	„	„	„	28. 9. †	20 „	nil
„ 24	260	„	„	„	„	„	2. 9. †	20 „	6 days
„ 25	275	„	„	„	„	4. 10.	12. 10. †	37 „	5 „
„ 26	260	„	„	„	„	„	13. 10. †	37 „	6 „
„ 27	270	„	„	„	„	19. 10.	25. 10. †	50 „	3 „
„ 28	270	„	„	„	„	„	23. 10. †	50 „	1 day

3. Prophylactic inoculation with the killed bacillus vaccin from the agar culture.

This kind of vaccin has been used in Japan since many years for the prophylactic inoculation against bubonic plague. It is prepared from the 48 hour old agar culture. The bacilli are suspended in physiological saline solution, and then pasteurized at 60° C for 30 minutes. Into this phenol is added to the extent of 0.5 %. This preparation contains 6 mg of the plague bacilli in each 1 c. c., 1.0 c. c. and 2.0 c. c. of this vaccin were inoculated subcutaneously. On the 10th, 18th, 28th and 48th day respectively the living virulent bacilli were inoculated into the lung. Of the 10 animals thus treated, 2 survived, 3 lived 2—10 days longer than the control and the remaining 5 died on the same day as the controls.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

This kind of vaccin seems to have produced a certain degree of immunization, just like the broth culture, but not very high.

Table III.

Prophylactic inoculation with the killed bacilli vaccin from the 48 hour old agar culture.

Animal	Weight	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		Inoculation with living bacilli into the lung (date)	Results	Interval between the inoculation of vaccin and living bacilli	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
No. 29	370	1.0 c.c.	29. 8.	2.0 c.c.	7. 9.	16. 9.	18. 9. †	10 days	nil
„ 30	355	„	„	„	„	„	—	10 „	survived
„ 31	420	„	„	„	„	„	19. 9. †	10 „	nil
„ 32	285	„	„	„	„	25. 9.	28. 9. †	18 „	„
„ 33	280	„	„	„	„	„	—	18 „	survived
„ 34	315	„	„	„	„	„	6. 10. †	18 „	10 days
„ 35	280	„	„	„	„	4. 10.	15. 10. †	28 „	8 „
„ 36	270	„	„	„	„	„	7. 10. †	28 „	nil
„ 37	305	„	„	„	„	19. 10.	22. 10. †	48 „	„
„ 38	230	„	„	„	„	„	24. 10. †	48 „	2 days

4. Prophylactic inoculation with the bacillus vaccin killed with galactose.

Considering that heat may play an untoward effect upon the plague toxine galactose was employed instead. 50 % solution of galactose was autoclaved into which 48 hour old agar culture was emulsified. The emulsion is then sterilized, and left for 24 hours at 37° C. It is then used as a vaccin without any further treatment. 1.0 c. c. of this emulsion contains 6 mg of the plague bacilli.

1.0 c. c. and then 2.0 c. c. of the emulsion were injected under the skin, and after an elapse of each 10, 15 and 20 days the living virulent bacilli were inoculated into the lung. Of 9 guinea-pigs, 6 lived 1—7 days longer, while 3 died on the same day as the controls. Thus we found that this kind of vaccin is a little inferior to the preceding two, and moreover that the sterilization with other means than heating has no better advantage.

Table IV.

Prophylactic inoculation with the bacilli vaccin killed with galactose.

Animal	Weight	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		Date of living bacillus inoculation	Results	Interval between the inoculation with vaccin and living bacillus	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
No. 39	360	3 mg	9. 11.	6 mg	21. 11.	30. 11.	5. 12. †	10 days	2 days
„ 40	380	„	„	„	„	„	10. 12. †	10 „	7 „
„ 41	330	„	„	„	„	„	3. 12. †	10 „	nil
„ 42	270	„	„	„	„	5. 12.	7. 12. †	15 „	„
„ 43	310	„	„	„	„	„	10. 12. †	15 „	2 days
„ 44	300	„	„	„	„	„	8. 12. †	15 „	nil
„ 45	320	„	„	„	„	9. 12.	13. 12. †	20 „	1 day
„ 46	265	„	„	„	„	„	14. 12. †	20 „	2 days
„ 47	286	„	„	„	„	„	19. 12. †	20 „	7 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:47 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5. Prophylactic inoculation with the attenuated plague bacillus culture.

A strain of the attenuated plague bacillus was obtained from the culture kept for years in a refrigerator. The bacillus thus attenuated to a considerable degree were again cultivated in an incubator at 39—40° C. This culture was made to pass new media repeatedly. It is of the same strain as I gave to Dr. Strong at Mukden. I tested its virulency in April, 1909, with the following results:

Animal	Weight	Agar-slope	Injection	Date	Results
Guinea-pig					
No. 1	285	$^1/_5$	subcutaneous	16. 4. 09	healthy
„ 2	280	$^1/_{10}$	„	„	„
„ 3	275	$^1/_5$	intraperitoneal	„	„
„ 4	260	$^1/_{10}$	„	„	„
Rat					
No. 1	152	$^1/_5$	subcutaneous	„	„
„ 2	175	$^1/_{10}$	„	„	„
„ 3	215	$^1/_5$	intraperitoneal	„	„
„ 4	174	$^1/_{10}$	„	„	„
Mouse					
No. 1	12	$^1/_{10}$	subcutaneous	„	20. 4. † sterile
„ 2	12	$^1/_{20}$	„	„	22. 4. † „
„ 3	12	$^1/_{10}$	intraperitoneal	„	22. 4. † „
„ 4	11	$^1/_{20}$	„	„	19. 4. † „

Notice: The bacilli used in this experiment were cultivated for 48 hours at 32° C.

Guinea-pigs and rats did not die even if they were succumbed to an inoculation of such a great quantity as $^1/_5$ or $^1/_{10}$ agar slope under the skin or into the peritoneal cavity. The mice will die, but no bacilli were found in them. The cause of their death, therefore, may be accounted for the toxine and not for the infection. As this strain has been altering the generation incessantly since that time, the virulency must have been considerably lessened.

First $^1/_{10}$ and secondly $^1/_5$ agar slope of the attenuated plague bacilli was injected to one set of experimental animals, and first $^1/_{20}$ and secondly $^1/_{10}$ to the other set. After 12, 20, 28 and 47 days they received the living virulent plague bacilli into the lung. Of 19, 15 survived, while 4 lived 5—8 days longer than the controls.

From this experiment, it was found that the inoculation of the attenuated plague bacilli may produce a striking effect upon prophylaxis. However, as I used such a large quantity for each individual in these experiments, I determined to carry on the same kind of experiments consisting of a smaller quantity and at the same time of one injection. I gave $^1/_{100}$th, $^1/_{50}$th, $^1/_{20}$th and $^1/_{10}$th agar slope. After an elapse of 14 days and 20 days, I inoculated them with the living virulent bacilli. Of the 12 animals, 5 survived and 7 died but with the protraction of death for 0—6 days. Therefore, the effect seems to be inferior to the former experiments in which a large quantity was given twice.

The table V shows the detail:

Thus far we see the high prophylactic value of the living attenuated plague bacilli. But its application to the human body is questionable, for,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Table V.

Animal	Weight	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		Inoculation with living virulent bacilli	Results	Interval between inoculation with attenuated and virulent bacilli	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
Prophylactic inoculation with the living attenuated plague bacilli.									
). 48	320	1/10 Agar	23. 6.	1/5 Agar	30. 6.	12. 7.	—	12 days	survived
, 49	310	,,	,,	,,	,,	,,	—	12 ,,	,,
, 50	305	,,	,,	,,	,,	,,	27. 7. †	12 ,,	8 days
, 51	280	1/20 Agar	,,	1/10 Agar	,,	,,	—	12 ,,	survived
, 52	280	,,	,,	,,	,,	,,	—	12 ,,	,,
, 53	266	,,	,,	,,	,,	,,	—	12 ,,	,,
, 54	290	1/10 Agar	,,	1/5 Agar	,,	19. 7.	—	20 ,,	,,
, 55	290	,,	,,	,,	,,	,,	—	20 ,,	,,
, 56	274	1/20 Agar	,,	1/10 Agar	,,	,,	—	20 ,,	,,
, 57	250	,,	,,	,,	,,	,,	27. 7. †	20 ,,	5 days
, 58	320	1/10 Agar	,,	1/5 Agar	,,	28. 7.	—	28 ,,	survived
, 59	315	,,	,,	,,	,,	,,	—	28 ,,	,,
, 60	286	1/20 Agar	,,	1/10 Agar	,,	,,	—	28 ,,	,,
, 61	298	,,	,,	,,	,,	,,	—	28 ,,	,,
, 62	275	1/10 Agar	,,	1/5 Agar	,,	17. 8.	—	47 ,,	,,
, 63	280	,,	,,	,,	,,	,,	—	47 ,,	,,
, 64	324	1/20 Agar	,,	1/10 Agar	,,	,,	25. 8. †	47 ,,	5 days
, 65	267	,,	,,	,,	,,	,,	26. 8. †	47 ,,	6 ,,
, 66	315	,,	,,	,,	,,	,,	—	47 ,,	survived
Inoculation with various quantities of the organism.									
). 67	275	1/100 Agar	11. 10.			24. 10.	—	14 days	survived
, 68	255	,,	,,			,,	29. 10. †	14 ,,	2 days
, 69	190	1/50 Agar	,,			,,	—	14 ,,	survived
, 70	220	,,	,,			,,	2. 11. †	14 ,,	6 days
, 71	225	1/20 Agar	,,			,,	28. 10. †	14 ,,	1 day
, 72	205	,,	,,			,,	?	14 ,,	?
, 73	230	1/10 Agar	,,			,,	27. 10. †	14 ,,	0
, 74	260	,,	,,			,,	31. 10. †	14 ,,	4 days
, 75	280	1/100 Agar	,,			1. 11.	5. 11.	20 ,,	1 day
, 76	274	1/50 ,,	,,			,,	—	20 ,,	survived
, 77	245	1/20 ,,	,,			,,	—	20 ,,	,,
, 78	240	1/10 ,,	,,			,,	—	20 ,,	,,

although we give the attenuated or denaturalized virus to the human body iu the prophylactic treatment of hydrophobia and small-pox, in which those virus introduced into the tissue is so much attenuated or denaturalized by being passed through the calf or the rabbit that in the first instance it develops only regional pustules, and in the second, it causes no disease because of its change into fixed-virus; the artificially attenuated anthrax bacillus is known to be inert with some animals while it will kill others. These few cases of the inoculation losses may not be taken into consideration with animals from the economical point of view. However, these inoculation losses must never be allowed to occur among men. Its impracticability arrises from the fact that the human body has a wide range of susceptibility to the plague bacillus, and the anticipation is entertained that some may become infected by the attenuated bacillus while others remain unaffected.

I saw at once the necessity of the method with which inoculation of the attenuated bacillus can be made without the least apprehension of infection. The following attempts have been made for this purpose.

1. Inoculation with the attenuated bacillus following the establishment of a certain degree of immunity with the killed bacilli vaccin from the agar.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. Another simultaneous method in which the attenuated plague bacilli and serum was used. This experiment was again divided into the following processes:

a) First a mixture of the attenuated plague bacilli and the plague immune-serum is injected and then the attenuated bacilli only were inoculated.

b) The attenuated plague bacilli and the plague immune serum were inoculated at the same time but each separately and then the attenuated bacilli alone were inoculated.

c) A mixture of the attenuated plague bacilli and the plague immune serum were injected but once.

6. Prophylactic inoculation with the killed bacilli vaccin from the agar and the living attenuated bacillus combined.

In this experiment 1.0 c. c. (6 mg.) of the above mentioned plague vaccin prepared from the agar slope culture was injected subcutaneously, and then $^1/_5$ agar slope of the living attenuated bacillus was inoculated. After an elapse of each 12, 22, 36, 63 and 74 days the virulent plague bacillus was inoculated. Of the 10 animals, 5 survived. They were those that had been inoculated on the 12th and 22nd day. All the remaining five, which received the inoculation after one month or over, died but with the protraction of their lives for 1—4 days. Thus we see that a high degree of immunity against the plague pneumonia can be produced through this method, but its continuity is restricted. The following table shows the detail.

Table VI.

Prophylactic inoculation with killed bacilli and living attenuated bacilli combined.

Animal	Weight	Killed bacilli inoculation		Living attenuated bacilli inoculated on		Living virulent bacilli inoculated on	Results	Interval between inoculation with attenuated bacilli and virulent germs	Protraction of death
		Dose	Date						
No. 79	235	1.0 c.c.	4. 9.	$^1/_5$ Agar	13. 9.	25. 9.	—	12 days	survived
„ 80	230	„	„	„	„	„	—	12 „	„
„ 81	315	„	„	„	„	„	—	12 „	„
„ 82	300	„	„	„	„	4. 9.	—	22 „	„
„ 83	235	„	„	„	„	„	—	22 „	„
„ 84	235	„	„	„	„	19. 10.	23. 10. †	36 „	1 day
„ 85	215	„	„	„	„	„	22. 10. †	36 „	0
„ 86	285	„	„	„	„	16. 11.	19. 11. †	63 „	0
„ 87	330	„	„	„	„	„	23. 11. †	63 „	4 days
„ 88	260	„	„	„	„	1. 12.	8. 12. †	74 „	4 „

7. Prophylactic inoculation with the living attenuated plague bacilli and the serum combined.

a) Inoculation with the living attenuated bacilli and the serum combined followed by the second inoculation with the living attenuated bacilli alone.

A mixture of $^1/_{10}$ agar slope and 0,5 c. c. serum was first inoculated and then $^1/_5$ agar slope alone was given. After an elapse of each 10, 20, 35, 60 and 75 days from the last inoculation the living virulent bacilli were inoculated. Of the 10 animals, 7 survived, and the remaining 3 died with the protraction of death for 3—10 days.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

By this method a very high degree of immunity can be attained as appears in the following results:

Table VIIa.

Animal	Weight	1st. Inoculation		2nd. Inoculation		Virulent bacilli inoculation	Results	Interval between inoculation with attenuated and virulent bacilli	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
No. 89	225	1/10 Agar and 0.5 c. c. Serum	6. 9.	1/5 Agar	15. 9.	25. 9.	—	10 days	survived
„ 90	235	idem	„	„	„	„	—	10 „	„
„ 91	240	„	„	„	„	„	—	10 „	„
„ 92	230	„	„	„	„	4. 10.	12. 10. †	20 „	5 days
„ 93	195	„	„	„	„	„	—	20 „	survived
„ 94	270	„	„	„	„	19. 10.	—	35 „	„
„ 95	225	„	„	„	„	„	—	35 „	„
„ 96	195	„	„	„	„	16. 11.	21. 11. †	60 „	3 days
„ 97	220	„	„	„	„	„	28. 11. †	60 „	10 „
„ 98	290	„	„	„	„	1. 12.	—	75 „	survived

b) The living attenuated plague bacilli and the serum were inoculated at the same time but each separately and then the attenuated bacilli alone was given.

1/10 agar attenuated bacilli culture and 0,5 c. c. serum were given to the right and left side of the abdomen respectively. 1/5 agar attenutated bacilli was given then. After an elapse of 10, 20, 35, 60 and 75 days, the living virulent bacilli were inoculated into the lung. Of the 10, 8 survived, while only two died with the protraction of death for 4—8 days. These results show that a very high degree of immunity can be conferred on the animal by this method. The following table shows the detail:

Table VIIb.

Animal	Weight	Inoculation of living attenuated bacilli and Serum		2nd. Inoculation with attenuated bacilli alone		Virulent bacilli inoculation	Results	Interval between inoculation with the living attenuated and virulent bacilli	Protraction of death
		Dose	Date	Dose	Date				
No. 99	235	0.5 c. c. serum (right) and 1/10 agar (left)	6. 9.	1/5 agar	15. 9.	23. 9.	—	10 days	survived
„ 100	240	idem	„	„	„	„	—	10 „	„
„ 101	275	„	„	„	„	„	—	10 „	„
„ 102	190	„	„	„	„	4. 10.	—	20 „	„
„ 103	210	„	„	„	„	„	—	20 „	„
„ 104	195	„	„	„	„	19. 10.	30. 10. †	35 „	8 days
„ 105	190	„	„	„	„	„	—	35 „	survived
„ 106	205	„	„	„	„	16. 11.	—	60 „	„
„ 107	270	„	„	„	„	„	—	60 „	„
„ 108	235	„	„	„	„	1. 12.	8. 12. †	75 „	4 days

c) A mixture of the living attenuated plague bacillus and the plague immune serum was inoculated but once.

1/50 living attenuated bacillus agar slope combined with 0,5 c. c. serum was inocalated under the skin, and 8, 13 and 17 days later, the living

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

virulent plague bacillus was inoculated into the lung. Of the 8 animals, 4 survived, and the remaining 4 protracted their death 0—5 days. This process seems to confer a high degree of prophylactic power but not so high as "a" or "b". The results are shown in the following table.

Table VIIc.

Animal	Weight	Inoculation of living attenuated bacilli and serum		Inoculation with living virulent bacilli	Results	Interval between two inoculation	Protraction of death
		Dose	Date				
No. 110	325	$^1/_5$ agar and 0.5 c.c. serum	22. 11.	30. 11.	5. 12. †	8 days	2 days
„ 111	315	idem	„	„	3. 12. †	8 „	0
„ 112	336	„	„	5. 12.	—	13 „	survived
„ 113	275	„	„	„	13. 12. †	13 „	5 days
„ 114	310	„	„	„	„	13 „	survived
„ 115	350	„	„	9. 12.	—	17 „	„
„ 116	300	„	„	„	19. 12. †	17 „	7 days
„ 117	400	„	„	„	„	17 „	survived

General review.

From the foregoing experiments on the prophylactic inoculation against plague pneumonia with various vaccins the following results have becn obtained.

That the killed bacilli may confer a certain degree of prophylactic power on animal, but not so high as the living attenuated bacilli. This fact has been affirmed by Kolle and Strong in their subcutaneous inoculation tests.

That the nucleo-proteid seems to confer little immunity, if any.

That the inoculation with the living attenuated bacilli may incur inoculation losses, and therefore, one of the following methods experimented by the author is proposed in practice:

To inoculate with living attenuated plague bacilli after conferring some degree of immunity by the inoculation with the killed bacilli from the agar, or to inoculate with the mixture of the attenuated plague bacilli and the serum inorder to avoid the untoward effect produced by the attenuated bacilli against the second inoculation with the attenuated bacilli alone (Experiment No. 7c), which will conferr a high degree of immunity. Inoculation with the attenuated bacilli and the serum either mixed or separately may be done equally effectively.

The following conclusion may be drawn:

The highest degree of immunity can be safely conferred on animals by the inoculation with the attenuated plague bacilli combined with the serum. If no serum can be obtainable, the preliminary inoculation with the killed bacilli from the agar might do as well.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber die Gegenwart von mittels Komplementablenkung in den Seris gegen Schlangengift nachweisbaren Antikörpern.

[Aus dem Institut für Hygiene der Kgl. Universität Parma. Vorsteher: Prof. E. Bertarelli.]

Von Prof. **E. Bertarelli.**

Ueber die Natur des Schlangengiftes und die charakteristischen Merkmale der von den verschiedenen Reptilien gelieferten toxischen Verbindungen liegt eine sehr weitgehende Literatur vor. Minder umfangreich, aber doch immerhin bemerkenswert, ist jene über die Heilsera, die mit großem Vorteil in die Praxis gegen Schlangengift Eingang gefunden haben und über deren Rationalität und große Wirksamkeit niemand mehr — nach dem in allen Weltteilen in dieser Richtung erbrachten Beweisen — einen Zweifel hegt.

Allein die bisherigen experimentellen Untersuchungen mit den Giftheilseris sind noch verhältnismäßig spärliche, weil die mit der Bereitung der Sera betrauten Institute sich vielleicht selbst mehr mit praktischen Fragen abgeben, als mit Untersuchungen, die kein anderes Ziel verfolgen, als die Erlangung theoretischer Kenntnisse, während andererseits bei den speziell mit wissenschaftlichen Forschungen sich befassenden Instituten das zu dieser Art von Untersuchungen geeignete Material nicht leicht zu haben ist.

Wir wissen, daß die Sera gegen die verschiedenen Schlangengifte Antikörper enthalten, deren Gegenwart von dem Organismus durch Vermittelung der von diesen Seris entfalteten Schutz- und Heilwirkung enthüllt wird. Bekannt ist uns auch bei manchem Serum das Vorhandensein von antagonistischen Stoffen, nachweisbar in vitro, z. B. durch Hemmung der manchen Schlangengiften eigenen Hämolyse.

Allein, wie beweits erwähnt, sind die einschlägigen Untersuchungen noch bescheidene, ja manche derselben, wie z. B. jene über die Gegenwart von vermittelst Komplementablenkung nachweisbaren Antikörpern, sind, soviel ich weiß und soweit es mir möglich gewesen, aus Calmettes und Brazils zusammenfassenden Werken und dem Lehrbuche von Kraus und Levaditi zu ersehen, niemals ausgeführt worden. Aus diesem Grunde habe ich auf diesem Gebiete eine Anzahl von Untersuchungen unternommen, um so mehr als ich Gelegenheit gehabt habe, mich ausgiebig mit wertvollem Material zu versehen.

Zu den weiter unten mitzuteilenden Versuchen wurden trockene Gifte und Giftheilsera benutzt. Ich verdanke dieselben der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. V. Brazil, Direktor des Instituts zu Butantan (St. Paul, Brasilien), der mir zu wiederholten Malen beides in reichlichem Maße verschafft hat.

Wie aus den Publikationen Brasils zu entnehmen ist, werden im Institute zu Butantan verschiedene Giftheilsera bereitet, und zwar ein anticrotalisches, aus Tieren (Pferden) gewonnen, die ausschließlich mit dem Gifte von Crotalus terrificus vorbehandelt worden sind; ein antibotropisches, aus Tieren nach Vorbehandlung derselben mit dem Gifte von zur Gattung Lachesis gehörenden Schlangen — am

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

häufigsten Lachesis lanceolatus, L. atrox, L. alternatus —; ein antielapisches aus gegen das Gift von Elaps frontalis und Elaps corallinus immunisierten Tieren; schließlich ein antiophidisches, d. i. ein durch Vorbehandlung des Pferdes mit allen in Butantan verfügbaren Schlangengiften erhaltenes Serum, das in jenen Fällen Anwendung findet, wo die Art, zu welcher das beißende Tier gehört, nicht bekannt ist. Es werden hierbei zur Immunisation ungleiche, und zwar der Häufigkeit des Vorkommens der betreffenden gifterzeugenden Tierart proportionale Mengen der verschiedenen Gifte angewendet.

Zu meiner Verfügung stand nun ophidisches bzw. crotalisches und botropisches Serum. Ich will hier auf die charakteristischen Merkmale der trockenen Gifte und der verschiedenen Heilsera nicht eingehen: Brasil hat hierüber ausführliche analytische und synthetische Angaben veröffentlicht. Ich verweise daher jene, die Näheres in dieser Richtung erfahren möchten, auf sein Werk „La défense contre l'ophidisme".

Die von mir angestellten Untersuchungen zielten dahin, nachstehende Fragen zu lösen: a) Enthält das anticrotalische bzw. antibotropische Serum durch Komplementablenkung an den betreffenden zur Gewinnung des Serums verwendeten Antigenen (Crotalus- und Lachesis-Gift) erkennbare Antikörper? b) Enthält das mehrwertige anticrotalische Serum Antikörper für beide Giftarten? c) Enthält das anticrotalische Serum etwa Antikörper für Lachesis-Gift und umgekehrt das botropische Serum solche für Crotalus-Gift, so daß eine zwischen beiden Antigenen bestehende Gruppenverwandtschaft denkbar erscheint?

Selbstverständlich mußte bei den Versuchen der Komplementablenkung außer für die üblichen Kontrollen und eine Nachprüfung der Antigene für sich allein und der Sera — gleichfalls für sich allein — in bezug auf ihre Wirkung bei der Bordet-Gengouschen Erscheinung auch noch für die Feststellung der Menge des zu verwendenden Antigens, der Art und Weise seiner Bereitung und schließlich der zur Erzielung der auffälligsten Reaktion erforderlichen Menge von Heilserum gesorgt werden.

Zur besseren Uebersicht sollen hier zunächst die mit Anticrotalserum gegen Crotalus-Gift angestellten Versuche besprochen werden:

Es wurde hierbei in der üblichen Weise verfahren. Das Antigen wurde in Alkohol aufgeweicht oder in physiologischer Kochsalzlösung eingerührt. Allein sowohl wegen der Schwierigkeit, eine gewisse Menge des Materials in Alkohol zu bekommen, als auch deshalb, weil der Verbrauch von Alkohol schon an und für sich bei Hämolyseversuchen immerhin mit manchen Uebelständen verbunden sein kann, habe ich nach einigen Proben auf die Gewinnung eines alkoholischen Extraktes verzichtet und an dessen Stelle das durch Zerreibung von 5 mg des trockenen Giftes mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung in einem Mörser erhaltene Antigen benutzt. Die so gewonnene Flüssigkeit ist schwach opalisierend.

Zu den weiter unten mitgeteilten Serienversuchen sind verschieden große Mengen Antigen (0,2 = 0,1 = 0,05 = 0,02 = 0,01) verwendet worden.

Für das spezifische Serum wurden Versuche angestellt mit 1 bzw. 2 ccm desselben, wobei die Probe zuerst mit sämtlichen Reaktionen des Antigens — wie bereits erwähnt — in verschieden großen Mengen wiederholt wurde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Antigen Crotalusgift.
Anticrotalserum.

(Die Angaben, welche sich auf den hämolytischen Ambozeptor, auf die zugesetzte physiologische Kochsalzlösung und auf die roten Blutkörperchen beziehen, sind hier weggelassen.)

Antigen ccm	Anticrotal-serum	50-proz. Komplement	Resultat
0,2	0,1	0,10	keine Hämolyse
0,2	0,2	0,10	„ „
0,1	0,1	0,10	„ „
0,1	0,2	0,10	„ „
0,05	0,1	0,10	schwache Hämolyse
0,05	0,2	0,10	„ „
0,02	0,1	0,10	„ „
0,02	0,2	0,10	„ „
0,01	0,1	0,10	Hämolyse
0,01	0,2	0,10	„

Kontrollen.

Antigen 0,2 + Komplement 0,10 + hämolyt. System = äußerst schwache Hämolyse.
Antigen 0,1 + Komplement 0,10 + hämolyt. System = vollständige Hämolyse.
Serum 0,2 + Komplement 0,10 + hämolyt. System = unvollständige Hämolyse.
Serum 0,1 + Komplement 0,10 + hämolyt. System = Hämolyse.
Pferdenormalserum 0,1 + Komplement 0,10 + hämolyt. System = Hämolyse.

Aus diesem ersten Versuch ergibt sich nun also, daß das Anticrotalserum Antikörper enthält, welche die Fähigkeit besitzen, sich mit dem Antigen Crotalus-Gift zu verbinden, und daß es angezeigt erscheint, bei der Probe 0,1 ccm des von mir in der oben angegebenen Weise bereiteten Antigens anzuwenden, um dadurch zu verhüten, daß das Antigen für sich allein ein wenig Komplement fixiert, oder daß die Menge des Antigens zur Hervorrufung der Reaktion unzureichend ausfällt, oder endlich, daß das in großer Menge vorhandene Serum schon für sich allein eine schwache Komplementablenkung bewirkt.

Antigen Lachesisgift.
Antibotropisches Serum.

(Die Angaben, welche sich auf den hämolytischen Ambozeptor, auf die zugesetzte physiologische Kochsalzlösung und auf die Schafblutkörperchen beziehen, sind hier weggelassen.)

Antigen ccm	Serum	Komplement	Resultat
0,2	0,1	0,1	keine Hämolyse
0,2	0,2	0,1	„ „
0,1	0,1	0,1	„ „
0,1	0,2	0,1	„ „
0,05	0,1	0,1	schwache Hämolyse
0,05	0,2	0,1	„ „
0,02	0,1	0,1	Hämolyse
0,02	0,2	0,1	„
0,01	0,1	0,1	„
0,01	0,2	0,1	„

Somit sind auch für botropisches Serum Antikörper durch Komplementablenkung nachweisbar. Die dieser letzteren am besten entsprechenden Antigen- und Serumgaben betragen in solchem Falle, sowohl für das von mir in der bereits angegebenen Weise bereitete Antigen als auch für das Serum, 0,1 ccm. (Die Kontrollen haben ganz das gleiche

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verhalten gezeigt, wie bei Anwendung von Antigen Crotalus und von crotalischen Serum.)

* * *

Es war interessant, das Verhalten des, wie bereits erwähnt, mehrwertigen ophidischen Serums gegenüber den beiden Antigenen kennen zu lernen. Selbstverständlich sind mir die Mengen der verschiedenen Gifte, welche zur Immunisierung des das zu untersuchende Serum liefernden Pferdes verwendet wurden, unbekannt. Die Kenntnis dessen aber, was im Institut zu Butantan gewöhnlich und im allgemeinen üblich ist, dürfte zu der Annahme berechtigen, daß bei der Immunisation größtenteils Lachesis-Gift zur Anwendung gekommen ist.

Die Versuche wurden in nachstehender Weise durchgeführt:

Antigen	Ophidisches Serum	50-proz. Komplement	Physiologische Kochsalzlösung	Hämolytischer Ambozeptor 1 : 400	Schafblutkörperchen	Resultat
Crotalus-Gift 0,2	0,1	0,1	q.s.f. 2 ccm	0,1	1 ccm	keine Hämolyse
„ 0,2	0,1	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„ „
Lachesis-Gift 0,1	0,1	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„ „
„ 0,2	0,1	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„ „
Crotalus 0,1	—	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	Hämolyse
Lachesis 0,1	—	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„
—	0,1	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„
—	—	0,1	„ 2 „	0,1	1 „	„
—	—	—	„ 2 „	0,1	1 „	keine Hämolyse

Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß das von mir untersuchte ophidische Serum aus Butantan durch Komplementablenkung enthüllbare Antikörper enthielt, sowohl gegen Crotalus- als auch gegen Lachesis-Gift. Eine quantitative Bestimmung ist mir nicht gelungen. Wenn es aber gestattet wäre, aus dem Auftreten einer durch äußerst schwache Hämolyse bedingten roten Färbung irgendwelchen Schluß zu ziehen, so müßte die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, daß die crotalischen Antikörper in geringerer Anzahl vorhanden sind, als die botropischen.

* * *

Ein Versuch schließlich, der im Hinblick auf sein biologisches Interesse es wohl verdiente, durchgeführt zu werden, war jener, der dahin zielte, zu ermitteln, ob denn im botropischen Serum Antikörper enthalten sind, welche die Fähigkeit besitzen, sich an Crotalantigen zu binden und umgekehrt, ob das crotalische Serum Antikörper enthält, die imstande sind, sich an das Antigen Lachesis zu binden. Eine derartige Untersuchung war nicht als eine einfache biologische Neugierde anzusprechen; sie hätte ja über die Zusammensetzung der beiden Antigene und die von denselben dargebotenen Analogien Aufschluß verschaffen können. Hätte man z. B., wie es leicht einzusehen ist, den Beweis dafür erbracht, daß es bei Komplementablenkungsversuchen gleichgültig ist, ob man mit crotalischem Serum das Antigen Crotalus oder Lachesis behandelt, so wäre daraus zu folgern, daß die beiden Antigene sehr nahe miteinander verwandt sind, oder doch wenigstens, daß eines der Komplemente in beiden Antigenen das nämliche ist.

Aus den Proben, die ich durch Weglassung der Zahlwerte der verschiedenen zum Reagieren gebrachten Massen zusammengefaßt, hat sich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ergeben, daß, wenn man die Komplementablenkung durch Anwendung von Antigen Crotalus (0,1 meiner Lösung) bewirkt, Hämolyse eintritt; verwendet man hingegen das Antigen Lachesis (0,1) und crotalisches Serum (0,1), so hat man keine Hämolyse, d. h. es erfolgt Komplementablenkung.

Die Erscheinung ist eine merkwürdige, ja, eine um so merkwürdigere, als dieselbe, mit nur wenig voneinander verschiedenen Massen dreimal wiederholt, sich stets als eine konstante erwiesen hat. Wie soll nun dies gedeutet werden?

Die einfachste Erklärung dafür dürfte vielleicht die sein, daß in mein trockenes Lachesis-Gift zufällig etwas Crotalus-Gift hineingeraten ist. Allein wegen der kanariengelben Färbung aller Kriställchen des trockenen Giftes hat eine solche Auffassung wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

Es ist aber andererseits — falls eine solche Beimischung nicht anzunehmen ist — wohl kaum denkbar, daß im Lachesis-Gift ein auch dem Antigen Crotalus zukommender Bestandteil enthalten ist. Wäre dies tatsächlich der Fall gewesen, so hätte auch bei der Reaktion Crotalus-Gift — botropisches Serum eine Komplementablenkung eintreten müssen, ausgenommen, wenn der gemeinsame Bestandteil sich in Crotalgift unter Verhältnissen befindet, die ihm eine Lieferung von Antikörpern veranlassende Einwirkung auf die Zellrezeptoren nicht gestatten, oder die Möglichkeit einer Bindung in vitro bei der Probe der Komplementablenkung nicht gewähren. Immerhin ist aber, wie gesagt, die Sache merkwürdig und bemerkenswert.

* * *

Die aus vorliegenden Untersuchungen sich ergebende praktische Schlußfolgerung dürfte nachstehende sein:

Im crotalischen bzw. botropischen Serum sind tatsächlich zum Gifte von Crotalus bzw. Lachesis in Beziehung stehende, durch Komplementablenkung nachweisbare Antikörper enthalten. Das mehrwertige ophidische Serum enthält Antikörper für beiderlei Gifte; ferner ist das Bestehen irgendeiner Analogie zwischen den beiden als Antigene anzusehenden Giftgruppen wahrscheinlich.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung.

Von Stabsarzt Dr. **Gerhard Simon,**
Vorstand der bakteriologischen Abteilung der hygienisch-chemischen Untersuchungsstelle beim Sanitätsamt VII. Armeekorps in Münster i. W.

Die Entdeckung der Schutzimpfung gegen Tollwut und ihre Einführung beim Menschen durch erfolgreiche Impfung des kleinen, von einem tollen Hunde gebissenen Joseph Meister im Sommer 1885 ist die unsterbliche Tat Louis Pasteurs. Weil es durch diese Art Impfung gelang, mit Tollwut infizierte Leute vor einem sicheren, grausigen Tode zu retten, nannte sie Högyes[1]) die Rettungsimpfung und bezeichnete damit zugleich treffend den durch Pasteur gemachten gewaltigen Fortschritt in der Methodik der menschlichen Schutzimpfung.

Aber noch weiter hat diese geniale Entdeckung Gutes gewirkt, indem sie die Wissenschaft zur Erforschung der Tollwut anregte. Das erste Ergebnis war die Wiederentdeckung der schon von van Swieten[2]) 1753 beschriebenen, aber wieder vergessenen paralytischen Form der Wut beim Menschen. Diese Krankheitsform unterscheidet sich klinisch von der rasenden sogenannten klassischen Wut durch schnell auftretende Lähmungen und verläuft unter Bulbärerscheinungen stets tödlich. Gemeinsam ist beiden Formen die Wasserscheu, die Lichtscheu und die reflektorischen Schling- und Atemkrämpfe. Gamaleia[3]) veröffentlichte 1887 19 Fälle solcher paralytischer Wut beim Menschen und erklärte sie als Ausdruck einer starken Infektion bei besonders für Wut empfänglichen Menschen. Pasteurs Gegner aber sahen in ihnen einzig und allein eine schädliche Folge der Impfung; sein Landsmann Lutaud[4]) erklärte: M. Pasteur ne guérit pas la rage, il la donne. Und Peter[5]), ebenfalls ein Franzose, nannte die rabies paralytica „rage du laboratoire". Von den Deutschen bekämpfte aus gleichem Grunde besonders der Wiener Professor v. Frisch[6]) die Methode. Pasteur selbst gab die experimentelle Widerlegung dieser Behauptung in folgender Weise: Die Differentialdiagnose, ob in solchen Fällen wirkliche oder Laboratoriumswut vorläge, ergebe sich aus der Inkubationsdauer subdural infizierter Kaninchen. Eine Inkubation von 14—17 Tagen zeige, daß der Tod des Menschen durch den Biß eines tollwütigen Tieres, eine von 6—7 Tagen, daß der Tod des Menschen an Laboratoriumswut erfolgt sei[7]). Eigentliche Beweise für die Gefährlichkeit der Pasteurschen Schutzimpfung konnte man nicht erbringen. Die Idee hielt ihren Siegeszug durch die ganze kultivierte Welt. Mit berechtigtem Stolz konnte Grancher[8]) in seiner Festrede zur Einweihung des Pariser Pasteur-Instituts am 14. XI. 1888 anführen, daß außerhalb Frankreichs bereits 21 solcher Institute errichtet seien und bis jetzt nicht weniger als 4836 von tollwütigen Tieren Gebissene sich der Behandlung nach Pasteur ohne Schaden unterzogen hätten.

Außer diesen schweren, stets tödlich verlaufenen Fällen paralytischer Wut wurden alljährlich von den verschiedensten Pasteur-Instituten eigenartige Erkrankungen des Rückenmarks oder peripherer Nerven gemeldet, die während oder kurz nach Beendigung der Impfung auftraten. Sie zeigten klinisch meist das Bild einer schnell einsetzenden Paraplegie der Beine mit Blasen- und Mastdarmlähmung, seltener das der aufsteigenden Landryschen Bulbärparalyse und noch seltener periphere Nervenentzündungen. Der einzelne Fall mochte je nach seinem

---

1) Högyes, Lyssa, Nothnagels spez. Therap. u. Pathol. Bd. 5. Abt. 1. 1897.
2) Brouardel, Bull. d. l'Acad. d. méd. 1897. p. 777.
3) Gamaleia, Etudes sur la rage paralytique chez l'homme. (Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 2, 1887.)
4) Lutaud, M. Pasteur et la rage. Paris 1887.
5) Peter, Les vaccinations antirabiques. (Journ. de Micrographie. 1887. p. 449.)
6) v. Frisch, Die Behandlung der Wutkrankheit. Wien 1887.
7) Pasteur à Duclaux, Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 2. 1888.
8) Inauguration de l'Instit. Pasteur. (Ebenda.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

klinischen Bild und den in Betracht kommenden Nebenumständen eine besondere Erklärung rechtfertigen. Dem ferner stehenden Leser mußten alle diese Vorkommnisse durch die Regelmäßigkeit ihrer Erscheinung und die Gleichartigkeit des Krankheitsbildes schließlich doch auffallen und Zweifel an der völligen Unschädlichkeit der Methode aufkommen lassen. Eine größere Arbeit über diese Erkrankungen erschien aber erst 1905 von Remlinger[1]), dem Direktor des Pasteur-Instituts in Konstantinopel, mit der Begründung, daß jetzt, nachdem die große Entdeckung Pasteurs überall anerkannt, der Augenblick gekommen sei, Lähmungserscheinungen, die man ausnahmsweise bei der Impfung beobachtet, zu studieren. Er veranstaltete zu diesem Zwecke eine Umfrage bei 25 größeren Pasteur-Instituten, bringt als Resultat 26 Krankheitsgeschichten, kurze Skizzen über 15, ihm aus Referaten bekannt gewordene Fälle und eine statistische Zusammenstellung über 107 712 Geimpfte.

In der deutschen Tollwut-Literatur hat man weder vor, noch nach der Remlingerschen Arbeit diesen Schädigungen größere Bedeutung beigelegt, sondern sie nur nebenher[2]) oder gar nicht[3]) erwähnt. Aktuell wurde diese Frage in Deutschland ja auch erst, als im Breslauer Institut 2 Personen während der Schutzimpfung schwer an Lähmungserscheinungen erkrankten und 1909, 1910, 3 ähnliche Fälle in der Berliner Wutschutzabteilung sich ereigneten.

Am wichtigsten bei diesen Lähmungen ist die Frage nach ihrer Aetiologie. Sie läßt sich zurzeit in der Hauptsache nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an der Hand der Kasuistik lösen, da der Tollwuterreger noch nicht gefunden ist, Negrische oder Lentzsche Körper als für die Krankheit spezifische Gebilde sich bisher beim Lebenden nicht haben nachweisen lassen; die Verimpfung von Sekreten, Speichel, Lumbalflüssigkeit auf geeignete Versuchstiere nicht als zuverlässiges, diagnostisches Hilfsmittel anzusehen ist. Die Kasuistik hat aber nur Wert, wenn sie möglichst umfangreich ist.

Außer der schon erwähnten Remlingerschen Arbeit, die unvollständig und außerdem jetzt veraltet ist, gibt es keine weitere Arbeit von Gesundheitsschädigungen durch die Wutschutzbehandlung. Nur Müller[4]) hat den ersten Fall aus der Breslauer Klinik, mehr vom neurologischen Standpunkt aus, näher bearbeitet und in tabellarischer Form die Remlingersche Kasuistik kurz wiedergegeben.

Sonst sind immer nur einzelne Fälle beschrieben und diese Veröffentlichungen finden sich in der ganzen Literatur zerstreut. Das alles sind wohl Gründe genug, ein genaueres Eingehen auf die vorliegende Kasuistik zu rechtfertigen. In folgendem sollen die einzelnen Fälle, zeitlich geordnet, kurz unter folgenden Gesichtspunkten, soweit sie aus der Literatur erhältlich, angeführt werden: Alter, Geschlecht, Stand, Infektionsanlaß, Beginn der Erkrankung in bezug auf Tag der Infektion und der ersten Impfung, Art der Erkrankung, Verlauf und Dauer, Behandlung. Das Institut, in dem sich der Fall ereignet hat, steht in Klammern neben dem Namen des Autors. Um aus der kurzen Krankengeschichte gleich zu erkennen, ob die Verletzung von sicher tollwütigem, wahrscheinlich tollwütigem, tollwutverdächtigem oder nicht verdächtigem Mensch oder Tier herrührt, bezeichne ich in Anlehnung an das Pariser Schema, das infizierende Tier oder Objekt mit A, B, C, D und die einzelnen Gruppen als A-, B-, C-, D-Gruppe.

---

1) Remlinger, Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 19. 1905.)

2) Marx, Lyssaimmunität. (Kolle-Wassermann, Handb. d. pathogen. Mikroorgan. Bd. 4. T. 2. 1904. p. 1264—1328.) — Frosch, Lyssa. (Ebenda, Ergänzungsbd. 1907.)

3) Högyes, l. c. — Casper, Pathologie der Tollwut. (Ergebn. d. allgem. Pathol. Bd. 7. 1901.) — Kraus, R., Ueber Methoden der Schutzimpfung gegen Lyssa. (Kraus-Levaditi, Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsforsch. Bd. 1. 1908.)

4) Müller, Ueber akute Paraplegieen nach Wutschutzimpfungen. (Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 34. 1908.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr 1888.

Fall 1. Gonzales[1]) (Barcelona). ♂, bekommt im Verlauf der Wutschutzimpfung nach dem Ferránschen Verfahren eine Lähmung der Beine und Gesichtsmuskeln. Heilung.

Fall 2. Gonzales[1]) (Barcelona). ♂, Offizier, wird am letzten Behandlungstage nach dem Ferránschen Verfahren von einer Paraplegie beider Beine befallen. Die Lähmung widerstand jahrelang jeder Therapie.

Fall 3. Gonzales[1]) (Barcelona). ♂, erkrankt nach der letzten Impfung an einer Paraplegie der Beine. Krankheitsdauer: 6 Monate. Heilung.

Jahr 1889.

Fall 4. Bareggi[2]) (Mailand).

25-jähr. ♂
Fall 5. 5-jähr. Kind
Fall 6. 46-jähr. ♂
Fall 7. 46-jähr. ♂
Fall 8. 35-jähr. ♂

alle 5 erkrankten einige Tage nach Beendigung der Kur nach dem Ferránschen Verfahren, nachdem sie von der Infektion mit Tollwut für geheilt oder für nicht infiziert erklärt waren. Die Krankheitssymptome waren bei allen gleich. Nach einem kurzen Prodromalstadium, bestehend in Fieber, Kopfweh, Appetitmangel, Erbrechen, trauriger Verstimmung trat Schwäche der Beine auf. Es entwickelte sich rasch eine Lähmung erst des einen, dann des anderen Beines mit Urinverhaltung, Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit und Reflexe am gelähmten Unterkörper.

Die Krankheit dauerte bei keinem über 1 Woche und endete in allen 5 Fällen tödlich. Gegen Ende trat unter ansteigender Temperatur Erschwerung der Sprache, Lähmung der Nackenmuskulatur, Schielen, Erweiterung der Pupillen auf. Schlingbeschwerden, Wasser- oder Lichtscheu, Speichelfluß wurden nicht beobachtet.

Die Autopsie ergab starke Hyperämie des Zentralnervensystems, Trübung der harten Hirnhaut ohne Exsudat.

„Die Impfungen des Rückenmarks in das Innere des Gehirns der Kaninchen verursacht bei ihnen die gewöhnliche paralytische Wut, wie sie durch anhaltend verstärktes Virus hervorgerufen wird. Die ersten Symptome zeigen sich am 5. bis 6. Tag, der Tod tritt am 7. Tage ein", p. 219. Erst durch die Autopsie und den Tierversuch wurde es klar, daß es sich bei allen 5 Personen wirklich um Wut gehandelt hat.

Leider enthält die Arbeit keine Angaben über die Bißverletzungen und das beißende Tier.

Ueber die Arbeit Bareggis existiert in der außeritalienischen Literatur nur ein ganz kurzes Referat Bordoni-Uffreduzzis in Baumgartens Jahresber. 1889, p. 142 mit einer Fußnote, in der Referent sagt, daß die italienische Regierung auf das Vorkommnis hin die Schließung des Instituts anordnete und weitere Anordnung der Ferránschen Methode verbot. Ueber die Krankheitserscheinungen und das Tierexperiment sagt das Referat nichts aus. Ich habe deshalb die Originalarbeit übersetzt und ihren Inhalt hier etwas ausführlich wiedergegeben, um die in der Literatur immer wieder auftauchenden Zweifel über die Natur der Todesfälle damit zu beheben.

Jahr 1891.

Fall 9. Laveran[3]) (Paris). 22-jähr. ♂, Soldat, kein Alkoholiker, kein Hysteriker, wird von einem C-Hund in das linke Knie gebissen, erkrankt am 8. Behandlungstag, dem 18. nach dem Biß mit Niedergeschlagenheit, Schmerzen in der Bißwunde, Schlaflosigkeit. Bald tritt starke Parese der unteren Extremitäten ein, Schlingbeschwerden ohne Wasserscheu. Heilung innerhalb 20 Tagen. Die Schutzimpfung ist am 5. Krankheitstage ausgesetzt worden, wird aber nach Genesung wieder aufgenommen und ohne Zwischenfall beendet. Gleichzeitig Geimpfte sind gesund geblieben.

Fall 10. Sabarthez[4]) (Paris). 42-jähr. ♂, nicht nervös, wird von einem D-Hund in den linken Unterarm gebissen. Auf Drängen des Arztes vorsichtshalber Schutzimpfung im Institut Pasteur. Lange Rückfahrt mit der Bahn nach seiner

---

1) Gonzales, Un caso de rabia paralitica producida par las inoculaciones preventivas; curacion. (Gaz. med. catalon. Vol. 11. 1888. p. 45—57.)

2) Bareggi, Sur cinque casi di rabbia paralitica de laboratorio nell'uomo. (Gaz. med. ital. Lombarda. Vol. 48. 1889. p. 217—219.)

3) Laveran, D'une forme atténuée de la rage observée pendant le cours du traitement par les inoculations préventives. (Bull. et mém. de la soc. méd. d. hôpit. de Paris. T. 8. 1891. p. 191—200.)

4) Sabarthez, Rage atténuée produite très probablement par les inoculations pasteuriennes. (Gaz. d. hôpit. T. 64. 1891. p. 1311.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Heimat Perpignan. 3 Tage nach beendeter Kur, 26 Tage nach dem Biß, bemerkt Patient, daß er seine Zigarette nicht mehr im Munde halten kann. Innerhalb der nächsten 2 Tage treten auf: Sprachstörungen, Doppelbildersehen, Lichtscheu, Trismus, Atemnot, Herzangst, Prostration. Dauer der Krankheitserscheinungen: 7 Tage, dann langsame Besserung und Heilung zuletzt der Facialisparese.

Jahr 1892.

Fall 11. Novi et Poppi[1]) (Bologna). 21-jähr. ♂, von einem A-Hund in das hosenbedeckte linke Knie gebissen, erkrankt am 20. Behandlungstag, dem 23. nach dem Biß, plötzlich nachts mit heftigen Rückenschmerzen. Am nächsten Morgen Fieber, Schwäche der Beine mit schnellem Uebergang in Lähmung, Urin- und Kotverhaltung, Erlöschen der Haut- und Sehnenreflexe. Nach 7-tägiger Krankheitsdauer tritt Besserung, schließlich völlige Heilung ein. Die Schutzimpfung wird während der Krankheit fortgesetzt, sogar 5-, 4- und 3-tägiges Mark intravenös eingespritzt.

Fall 12. Bordoni-Uffreduzzi[2]) (Turin). 40-jähr. ♂, von einem B-Hund in den Unterarm gebissen, erkrankt 1 Tag nach beendeter Kur, 24 Tage nach dem Biß, mit Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Speisen, Schwäche in den Beinen. Rasch eintretende Lähmung der Beine, der Blase und des Mastdarms. Dauer der Lähmungserscheinungen 6 Tage. Heilung nach 15 Tagen.

Jahr 1894.

Fall 13. Kraiouchkine[3]) (St. Petersburg). ♂, von einem A-Hund am rechten Mittelfinger gebissen. Beginn der Behandlung 2 Tage nach dem Biß in stark erkältetem, hochfieberndem Zustand. Patient fährt trotzdem täglich bei strengster Winterkälte schlecht zugedeckt von Kronstadt nach Petersburg zur Behandlung im Pasteur-Institut, erkrankte am 3. Behandlungstage, dem 11. nach dem Biß mit heftigen Schmerzen in der Impfgegend, die am 15. Behandlungstage mit erneuter Heftigkeit wiederkehren. Am 16. Behandlungstage, dem 18. nach dem Biß, neuralgische Schmerzen in Brust und Armen, Hyperästhesie des Rumpfes, gesteigerte Kniescheibenreflexe, 4 Tage später Parese der Beine. Urin- und Kotverhaltung. Dauer der Lähmungserscheinungen 9 Tage. Nach weiteren 6 Tagen völlige Heilung. Die Einspritzungen werden am 13. Behandlungstage ausgesetzt. Es war nur 1- und 2-tägiges Mark verwendet worden. 4 andere von demselben Hund Gebissene und gleichzeitig Behandelte blieben gesund.

Fall 13. Murri[4]) (Bologna). 51-jähr. ♂, Zollwächter, von einem C-Hund in das rechte Bein gebissen, erkrankt am 10. Behandlungstage, 16 Tage nach dem Biß, mit Unwohlsein, Uebelkeit; 2 Tage später Frösteln, Parästhesien der Beine. Innerhalb weiterer 2 Tage entwickelt sich Paraplegie der Beine; Urinverhaltung, unfreiwilliger Kotabgang, allgemeine Hinfälligkeit, Analgesie der Beine und der unteren Rumpfhälfte. Nach 5 Tagen Rückgang der Lähmungen. Dauernd fieberfrei. Nur eine jetzt einsetzende Cystitis infolge Katheterinfektion hält ihn noch weitere 4 Wochen im Spital. Geheilt entlassen. Behandlung nicht ausgesetzt; während der Lähmung wird sogar 2mal täglich je 3 ccm 6—3-täg. Mark injiziert.

Fall 15. Bordoni-Uffreduzzi[5]) (Turin). 14-jähr. Kind, von einem A-Hund in die Hand gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstage, dem 20. nach dem Biß, mit Kopfweh, Niedergeschlagenheit, Appetitmangel. Nach weiteren 4 Tagen stellen sich lanzinierende Schmerzen in den Beinen ein, denen bald eine von den Beinen bis zum Kehlkopf aufsteigende allgemeine motorische Lähmung mit Sensibilitätsstörungen folgt. Während der 4-tägigen Dauer der Lähmung treten Wutanfälle und Speichelfluß auf. Dauernd fieberfrei. Heilung nach mehreren Monaten. Die Einspritzungen von 14—3-tägigem Mark wurden am 3. Krankheitstage ausgesetzt. Unter 2207 in den Jahren 1886—94 Geimpften der 1. Fall!

---

1) Novi et Poppi, La prima guariguione di un caso gravo di rabbia nell'uomo. (Bull. de la sc. med. di Bologna. 1892.)

2) Bordoni-Uffreduzzi, A proposito di un caso di guarigione di rabbia nell'uomo. (Riform. med. 1892.)

3) Kraiouchkine, Sur l'effet des injections sous-cutanées de virus fixe de le rage. (Arch. d. scienc. biolog. de St. Pétersbourg. 1897. p. 312.)

4) Murri, Sulla guaribilita della rabbia paralitica. (Il Policlinico. Vol. 8. 1894. p. 357.)

5) Bordoni-Uffreduzzi, De la guérison spontanée des formes de fausse rage chez les persones soumises au traitement Pasteur. (Statist. de l'Instit. Municip. de Turin. 1886—1894; Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 9. 1895. p. 772.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr 1897.

Fall 16. Rendu[1]) (Paris). 26-jähr. ♂, Seziersaaldiener, sticht sich beim Aufheben des Pankreas eines an Tollwut verstorbenen Mannes in den Finger, erkrankt am 11. Behandlungstag, dem 13. nach der Verletzung mit Schüttelfrost, bekommt deshalb ein Bad verordnet. Bald nach dem Bade bekommt er Parästhesie der Beine mit schnell folgender Paraplegie, Urinverhaltung, Kotabgang, aufsteigende Lähmung bis zu den Armen, Tachykardie, Atemnot. Am 6. Krankheitstage tritt unerwartete Besserung ein. Schnelle Heilung.

Die Schutzimpfung wird nicht unterbrochen.

Fall 17. Roux[2]) (Paris). ♂, von einem A-Hund gebissen, fährt nach der letzten Einspritzung, dem 27. Tage nach dem Biß, von Paris nach Orléans zurück. Am Abend bemerkt er Harnverhaltung. Es entwickelt sich in den nächsten Tagen eine Lähmung beider Beine. Dauer der Lähmung 8 Tage. Heilung.

Fall 18. Brouardel[3]) (Paris). ♂, von einem A-Hund in die rechte Hand gebissen, fährt am letzten Behandlungstag, 31 Tage nach dem Biß, in seine Heimat nach Bordeaux zurück. Beim Verlassen des Zuges bemerkt er eine starke Schwäche der Beine, die schnell in völlige Lähmung mit Urinverhaltung übergeht, am 6. Krankheitstag sind auch die Hände paretisch, Pupillen ungleich, Atmung und Puls beschleunigt. Es entwickelt sich weiter Decubitus, Herzschwäche, Trachealrasseln. Diese schweren Krankheitserscheinungen bleiben 18 Tage bestehen, dann tritt unerwartet schnelle Heilung ein. Subdurale Verimpfung des Speichels auf Kaninchen bleibt wirkungslos.

Fall 19. Ivo Novi[4]) (Bologna). 50-jähr. ♂, von einem C-Hund in das linke Knie gebissen, erkrankt am 15. Behandlungstag, dem 20. nach dem Biß, mit Lähmung der Beine. Es tritt bald Besserung, aber keine Heilung ein. Näheres Schicksal unbekannt. Bei Eintritt der Lähmungen wird virulentes Mark intravenös injiziert.

Fall 20. Ivo Novi[4]) (Bologna). 25-jähr. ♂, von einem A-Hund in die rechte Hand gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstag, 52 Tage nach dem Biß, mit rheumatischen Schmerzen in der Lendengegend, allgemeiner Schwäche. Er tritt Paraplegie der Beine hinzu. Schnelle Heilung. Bei Beginn der Krankheit wird virulentes Material intravenös injiziert und eine 2. Kur angeschlossen.

Fall 21. Ivo Novi (Bologna). 27-jähr. ♂, von einem C-Hund gebissen, erkrankt am 18. Behandlungstage, 23 Tage nach dem Biß, mit Fieber, Kreuzschmerzen, anschließend Paraplegie der Beine und Urinverhaltung. Heilung. Die Schutzimpfung wird auch während der Krankheit fortgesetzt.

Fall 22. Calabrese[5]) (Neapel). ♂, Biß in die Wade ohne nähere Angabe, erkrankt am 10. Behandlungstage, 30 Tage nach dem Biß mit Fieber, Aufgeregtheit, Schwäche der Beine, Urin- und Kotverhaltung. Krankheitsdauer: einige Tage. Heilung noch vor Beendigung der Kur, die während der Krankheit nicht unterbrochen wird.

Fall 23. Brault[6]) (Algier). ♂, von einem D-Hund gebissen, bekommt am 13. Behandlungstage eine komplette Paraplegie der Beine mit Urin- und Kotverhaltung. Heilung nach 15 Tagen. Bei Beginn der Krankheit werden die Einspritzungen ausgesetzt.

Fall 24. Brault[6]) (Algier). 28-jähr. ♂, von einem D-Hund gebissen, erkrankt am 5. Behandlungstage, 28 Tage nach dem Biß, angeblich infolge eines kalten Bades, mit Fieber und Parese der Beine. Innerhalb 8 Tagen entwickelt sich eine Lähmung der Beine, Blase, des Mastdarmes. Langsame Heilung nach 3 Monaten. Behandlung mit Krankheitsbeginn ausgesetzt.

---

1) Rendu, Paralysie ascendante aiguë survenue au cours du traitement antirabique. (Bull. de l'Acad. de Méd. T. 37. 1897. p. 720—737.)

2) Roux, ebenda. p. 732.

3) Brouardel, Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. (Bull. de l'Acad. de méd. T. 37. 1899. p. 768—780.)

4) Ivo Novi, La cura dell Pasteur nell Instituto antirabbico di Bologna. dal 1. I. 1894 — 30. VI. 1897. (Bull. d. scienz. med. di Bologna. 1897.)

5) Calabrese, Contributo allo studio della rabbia paralitica nell'uomo. (La Riform. med. Vol. 3. p. 256—268, 278, 290.)

6) Brault, Paraplégie survenue au cours du traitement antirabique. (Bull. de l'Acad. de méd. T. 37; zitiert nach Remlinger, p. 629. An der von Remlinger zitierten Stelle findet sich der Fall nicht. Auch Soulié soll ihn veröffentlicht haben.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr 1898.

Fall 25. Darkschewitz[1]) (Kasan). 32-jähr ♂, von einem B-Hund in den Finger gebissen, erkrankt 3 Tage nach beendeter Kur, 12 Tage nach dem Biß, im Anschluß an ein Fußbad mit Schwäche in beiden Füßen, Schmerzen und Schwäche in Armen und besonders in den Fingern mit Abmagerung der Fingermuskulatur. Dauer der Krankheit über 10 Monate. Heilung. 2 vom gleichen Hund Gebissene und gleichzeitig schutzgeimpfte Männer blieben gesund.

Fall 26. Darkschewitz[1]) (Kasan). 28-jähr. ♂ Trinker, von einem D-Hund gebissen, wird vorsichtshalber schutzgeimpft; erkrankt 1 Woche nach beendeter Kur, 1 Monat nach dem Biß plötzlich an rechtsseitiger Facialisparese; nach 2 Tagen tritt auch eine linksseitige Facialisparese auf. Krankheitsdauer über 6 Monate. Heilung.

Fall 27. Tonni[2]) (Athen). Kind, von einem D-Hund gebissen, erkrankt im Anschluß an die Wutbehandlung mit Lähmung der Beine, Urin- und Kotverhaltung. Heilung in 12 Tagen.

Jahr 1900.

Fall 28. Puscariu et Lebell[3]) (Jassy). Bei von 200 nach ihrer Methode (1896 bis 20. 3. 1900 schutzgeimpften Patienten stellte sich am 8.—10. Tage der Behandlung, dem 10.—18. nach dem Biß, leichtes Fieber, Gliederparese, Harn-Stuhlverhaltung und Sensibilitätsstörungen der unteren Rumpfhälfte ein. Heilung noch während der nicht unterbrochenen Behandlung, zu welcher nicht erwärmte Emulsion frischen Markes und 80—85° C warme Emulsionen in Abstufungen von 5° zu 5° verwendet wurden. Einzelheiten verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Puscariu, der mir noch weiter bis 1908 vorgekommene Fälle mitzuteilen die Güte hatte.

Fall 28a. Puscariu (Jassy), von einem A-Tier gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstag (16. Einspritzung), dem 13. Tage nach dem Biß, mit leichten Schmerzen in den Untergliedern, Harn- und Stuhlverhaltung. Die Erscheinungen gehen schnell vorüber. Die Behandlung wird bei Krankheitsbeginn unterbrochen, später zu Ende geführt.

Fall 29. Puscariu (Jassy), von einem A-Tier gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstage nach der 14. Einspritzung, 16 Tage nach dem Biß, mit leichten Schmerzen in den unteren Extremitäten, Harn- und Stuhlverhaltung. Die Erscheinungen gehen schnell vorüber. Die Behandlung wird nicht unterbrochen.

Fall 30. Puscariu (Jassy), von einem C-Tier gebissen, erkrankt am 7. Behandlungstage, nach der 13. Einspritzung, 10 Tage nach dem Biß, unter ähnlichen Erscheinungen wie Fall 28 und 29. Schnelle Heilung. Die Schutzimpfung wird nicht unterbrochen.

Fall 31. Puscariu (Jassy), von einem B-Tier gebissen, erkrankt am 12. Behandlungstage, nach der 12. Einspritzung, 18 Tage nach dem Biß, wie Fall 28. Schnelle Heilung. Die Schutzimpfung wird nicht unterbrochen.

Fall 32. Puscariu (Jassy), von einem C-Tier gebissen, erkrankt am 11. Behandlungstage, nach der 27. Einspritzung, 22 Tage nach dem Biß, mit Fieber, Parese der unteren Extremitäten, Harn- und Stuhlverhaltung. Die Krankheitserscheinungen halten einige Tage an, Heilung. Die Schutzimpfung wird fortgesetzt.

Fall 33. Puscariu (Jassy), von einem C-Tier gebissen, erkrankt am 11. Behandlungstage nach der 25. Einspritzung, 16 Tage nach dem Biß, wie Fall 32. Dauer der Krankheit einige Tage. Heilung. Die Schutzimpfung wird auch während der Krankheit fortgesetzt.

Fall 34. Puscariu (Jassy), von einem A-Tier gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, nach der 24. Einspritzung, 15 Tage nach dem Biß, wie Fall 32. Dauer der Krankheit einige Tage. Heilung. Die Schutzimpfung wurde während der Krankheit ausgesetzt, dann zu Ende geführt.

Fall 35. Puscariu (Jassy), von einem C-Tier gebissen, erkrankt am 10. Behandlungstage, nach der 10. Einspritzung, 16 Tage nach dem Biß, wie Fall 32. Dauer der Krankheit einige Tage; dann Heilung. Die Schutzimpfung wird nicht unterbrochen.

---

1) Darkschewitz, Zur Frage von den Lähmungserscheinungen bei Pasteurschen Impfungen. (Neurol. Centralbl. Bd. 17. 1898. p. 98—102.)

2) Tonni, Compt. rend. statist. de l'Inst. antirab. du Caire. 1899—1901. (Zitiert nach Remlinger, Ann. Instit. Pasteur. 1905. p. 637.)

3) Puscariu et Lebell, Compt. rend. sur le traitement antirabique. (Arch. des scienc. méd. de Boucarest. 1900. p. 156.) Herr Prof. Puscariu war so liebenswürdig, mir die sonst nicht zugängliche Arbeit zu übersenden und in zwei Briefen mir nähere Auskunft über die beobachteten Fälle zu geben.

Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Fall 36. Puscariu (Jassy), von einem A-Tier gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, nach der 22. Einspritzung, 19 Tage nach dem Biß, mit aufsteigender Lähmung, die auch die Arme ergreift, nach ca. 3 Wochen zurückgeht und schließlich vollkommen heilt. Die Schutzimpfung wird während der Krankheit nicht unterbrochen.

Fall 37. Puscariu (Jassy), von einem C-Hund gebissen, erkrankt am 10. Behandlungstage, nach der 10. Einspritzung, 18 Tage nach dem Biß, unter dem klinischen Bild einer aufsteigenden Landryschen Paralyse, die 20 Tage dauert, dann zurückgeht und schließlich vollkommen heilt. Die Schutzimpfung wird nicht unterbrochen.

Fall 38. Borger[1]) (Weltewreden). 25-jähr. ♂ Füsilier-Insulaner, von einem C-Hund oberflächlich ins Bein gebissen. Beginn der Behandlung 4 Tage nach dem Biß, Beginn der Erkrankung am 10. Behandlungstage, dem 14. nach dem Biß, mit Fieber 39,2° C. Kopfweh, Rückenschmerzen, die nach den Beinen ausstrahlen. Nach einigen Tagen tritt Parese und Parästhesie der Beine mit Harnverhaltung auf, bald Paraplegie mit Anästhesie der Beine, Hyperästhesie der Wirbeldornfortsätze, 12 Tage später Cystitis, Incontinentia urinae et alvi, nach 4 Monaten Decubitus. Tod am 161. Krankheitstage. Behandlung nach Pasteur, mittelstark, war nur 2 Tage ausgesetzt, dann zu Ende geführt worden. Sektion: Hyperaemia, oedema cerebri et medullae spinalis, hydrocephalus externus. Mikroskopisch: ausgebreitete Degeneration des Rückenmarks, hauptsächlich der weißen Substanz. Impfung nicht gemacht.

Fall 39. Borger[1]) (Weltewreden). 35-jähr. ♂, Europäer, Schiffer, gleichzeitig mit 30 anderen Personen von einem C-Hund gebissen; oberflächliche Fingerwunde, erkrankt am 10. Behandlungstage, dem 24. nach dem Biß, mit Kopfweh, Bauch- und Rückenschmerzen, Parästhesien; in den folgenden 4 Tagen tritt hinzu: Retentio urinae et alvi, Parese der Beine, Cystitis. Tod am 10. Krankheitstage. Sektion ergibt: Tuberkulose verschiedener Organe, Cystopyelitis, normales Rückenmark. Tierversuch bleibt negativ. Behandlung: Pasteurs starke Kur, die auch während der Erkrankung fortgesetzt wird.

Fall 40. Borger[1]) (Weltewreden). 27-jähr. ♂, Europäer, Matrose, von gleichem C-Hund, wie Fall 39 gebissen, erkrankt am 12. Behandlungstage, dem 27. nach dem Biß, mit Kopf- und Gliederweh. Am nächsten Tage kurzdauernde Retentio urinae, dann Parästhesien, Anästhesien der Beine, oberhalb Hyperästhesien, Lähmung beider Beine, im weiteren Verlauf Sensibilitätsstörungen und Parese der Arme. Dauer der Lähmungen 14 Tage. Genesung nach 3 Monaten. Starke Behandlung nach Pasteur, die bei Beginn der Krankheit ausgesetzt wird.

Fall 41. Babes[2]) (Bukarest). Kind, von einem D-Hund gebissen, bekam im Laufe der Schutzimpfung eine vorübergehende Lähmung der Beine.

Fall 42. Daddi[3]) (Florenz). 26-jähr. ♂, Arzt, von einem A-Hund in das linke Knie gebissen, erkrankt am 9. Behandlungstage, 24 Tage nach dem Biß, mit Schmerzen in den Bißnarben, am nächsten Tage Paraplegie beider Beine, Urin- und Kotverhaltung. Krankheitsdauer 3 Wochen, Heilung. Schutzimpfung mit 14—5-tägigem Mark wird nicht unterbrochen. Gleichzeitig Geimpfte bleiben gesund.

Jahr 1901.

Fall 43. Heydenreich[4]) (Odessa). 45-jähr. ♀, Magd, von einem C-Hund oberflächlich an der linken Hand gebissen, muß täglich 8 Kilometer gehen, um sich impfen zu lassen, erkrankt am 6. Behandlungstage, dem 11. nach dem Biß, mit Schmerzen an der Einspritzungsstelle und Schwäche der Beine. Nach 3 Tagen tritt unter Fieber Anorexie, Stuhlverhaltung und erhöhte Schmerzempfindlichkeit des Rumpfes auf; dann doppelseitige Facialislähmung, erschwertes Schlucken, Harnverhaltung. Am 21. Tag Rückgang der Lähmungen; es machen sich in der Rekonvaleszenz Anzeichen einer Paralyse bemerkbar, der die Magd nach 10 Monaten erliegt. Behandlung: 2mal täglich 1 Spritze nach dem intensiven Schema, 12 Tage

---

1) Borger, Paralysen voorkommende in het verloop eener antirabische behandeling (Geneeskund. Tijdschr. for Neederl. Indië. 1911.) Herr Professor Wenckebach, Direktor der med. Klinik in Straßburg, war so liebenswürdig, mich auf diese Arbeit aufmerksam zu machen.

1) l. c.

2) Babes, La diagnostic rapide de la rage du chien mordeur. (La Presse méd. 1900. p. 202.)

3) Daddi, Sulla forme guaribilita della rabbia sviluppata nell'uomo. (Riv. crit. de clin. med. Vol. 1. 1900. p. 465.

4) Heydenreich, Wirkliche Wutkrankheit oder angeimpfte modifizierte Wut? (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 41. 1904. p. 1002.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lang, wird nicht unterbrochen. Ein gleichzeitig gebissenes, aber nicht schutzgeimpftes Mädchen bleibt gesund.

Jahr 1902.

Fall 44. Borger[1]) (Weltewreden). 35-jähr. ♂, Europäer, Kaufmann, von einem A-Hund oberflächlich am Finger gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, dem 16. Tage nach dem Biß, mit Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms, schließlich auch Parese der Arme. Heilung nach 31 Tagen. Starke Behandlung nach Pasteur, während der Krankheit ausgesetzt, dann zu Ende geführt.

Fall 45. Borger[2]) (Weltewreden). 29-jähr. ♂, Europäer, Ingenieur, von einem C-Hund am Daumen gebissen, erkrankt am 20. Behandlungstage, dem 50. nach dem Biß, mit Harnverhaltung, Lähmung der Beine und des Mastdarms. Heilung nach kurzer Zeit. Starke Behandlung nach Pasteur; 2 Tage ausgesetzt, dann zu Ende geführt.

Jahr 1903.

Fall 46. Borger[3]) (Weltewreden). 30-jähr. ♂, Europäer, Arzt, nie gebissen, läßt sich nur vorsichtshalber wegen seiner Tätigkeit am Pasteur-Institut schutzimpfen. Beginn der Kur am 27. 6. 1903. Beginn der Erkrankung am 9. 7. 1903, also am 13. Behandlungstage mit Kopfweh und Blasenschwäche von 24-stündiger Dauer. Schwächegefühl in den Beinen. Heilung nach 7 Tagen. Leichte Behandlung nach Pasteur, die bei Krankheitsbeginn ausgesetzt wird.

Fall 47. Zaccaria[4]) (Faënza). 10-jähr. Kind, von einem A-Hund in den Unterschenkel gebissen, erkrankt am 8. Behandlungstage, 16 Tage nach dem Biß, mit Schwäche in Kreuz und Beinen, am nächsten Tage Lähmung der Beine. Dauer der Lähmung 5 Tage. Heilung. Keine Unterbrechung der Schutzimpfung, sondern Verlängerung der Kur. In 5 Jahren der 1. Fall.

Jahr 1904.

Fall 48. Calabrese u. Russo[5]) (Neapel). 12-jähr. ♂, von einem B-Hund leicht am Arm verletzt, erkrankt am 13. Behandlungstage, 19 Tage nach dem Biß, mit Schwäche der Beine, der Blase, des Mastdarms, die bald in völlige Lähmung übergeht. Unerwartet schnelle Heilung. Die Kur wird unterbrochen. In 3 Jahren der einzige Fall!

Fall 49. Remlinger[6]) (Konstantinopel). 13-jähr. ♂, von einem B-Hund in den rechten Oberschenkel gebissen, erkrankt am 12. Behandlungstage, 19 Tage nach dem Biß, mit Schwäche in den Beinen, die er auf eine kalte Dusche am Morgen zurückführt. Am nächsten Tag sind Beine und Blase vollkommen gelähmt, am 3. Krankheitstag auch Arme, Nacken- und Gesichtsmuskulatur. Urin und Kotverhaltung. Sehnenreflexe erloschen, Berührungsempfindlichkeit erhalten. Die Lähmung geht langsam zurück, Heilung nach 38 Tagen, Schutzimpfung wird ausgesetzt. Ein vom gleichen Hund gebissenes und gleichzeitig schutzgeimpftes Kind bleibt gesund.

Fall 50. Borger[7]) (Weltewreden). ♂, Europäer, Bäcker, von einem D-Hund gebissen, erkrankt am 16. Behandlungstage, 17 Tage nach dem Biß, mit Ischias; nach 8 Tagen rechtsseitige Facialisparese mit vermindertem Geschmackgefühl, Verstopfung. Heilung in 14 Tagen. Mittelstarke Behandlung nach Pasteur, die nicht unterbrochen wird.

Jahr 1905.

Fall 51. Borger[8]) u. Nyland (Weltewreden). 34-jähr. ♂, Europäer, nervöser Rittmeister, von einem A-Hund nicht gebissen, sondern nur berührt, erkrankte am 16. Behandlungstage mit Parästhesien in beiden Füßen und der rechten Hand, Schmerzen in Armen und Beinen, Facialisparese. Es entwickelt sich eine aufsteigende Landrysche Lähmung. Heilung in 3 Wochen. Leichte Kur nach Pasteur, die nur 1 Tag unterbrochen wird.

---

1) Borger, l. c.
2) Borger, l. c.
3) Borger, l. c.
4) Zaccaria, Rendiconto della vacicnazione antirabbiche nel quinq. 1898—1902. Pisa 1903. Zitiert nach Remlinger, Ann. Instit. Pasteur. T. 19. 1905. p. 631.)
5) Calabrese e Russo, Rendiconto delle vaccinazioni antirabbiche del tricennio 1901—1903. (Napoli 1904, zitiert nach Remlinger, Ann. Instit. Pasteur. T. 19. 1905. p. 631.)
6) Remlinger, Contribution à l'étude de la toxine rabique. Faits cliniques. (Compt. rend. de la soc. de Biol. T. 56. 1904. p. 349.)
7) Borger, l. c.
8) Borger, l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 52. Borger[1]) (Weltewreden) u. Nyland (Weltewreden). 53-jähr. ♂, Europäer, neurasthenischer Kaufmann, mit einem A-Hund nur in Berührung gekommen, nicht gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, indem er plötzlich mit seinem linken Auge nicht mehr gut sehen kann. Skotom, Steifigkeit in Kiefergelenk und Schläfengegend. Heilung in 3 Tagen. Leichte Kur nach Pasteur, die nicht unterbrochen wird.

Fall 53. Borger[2]) (Weltewreden) u. Nyland[2]) (Weltewreden). 39-jähr. ♂, Europäer, von einem C-Hund gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstage, dem 15. nach dem Biß, mit Fieber, Schmerzen in den Beinen und im Kreuz. Am nächsten Tage Parese der Beine, Harn- und Kotverhaltung. Nach 4 Tagen Besserung, nach 14 Tagen Heilung. Leichte Behandlung nach Pasteur, die am 3. Krankheitstag ausgesetzt, später fortgeführt wird.

Fälle 54—62 sind die, welche von Remlinger[3]) brieflich ohne nähere Zeitangabe mitgeteilt sind.

Fall 54. Ivo-Novi (Bologna). 40-jähr. ♂, von einem C-Hund in die Beine gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, 88 Tage nach dem Biß, mit Schüttelfrost, Schwäche in den Beinen, bald völlige Paraplegie der Beine und beiderseitige Facialislähmung. Keine Blasen- und Mastdarmstörungen. Krankheitsdauer 20 Tage, Heilung. Schutzimpfung nicht unterbrochen.

Fall 55. Segré (Mailand). 66-jähr. ♂, von einem C-Hund in die rechte Hand gebissen, erkrankt am 15. Behandlungstage, 25 Tage nach dem Biß, plötzlich mit Schmerzen in Beinen und Kreuz, am nächsten Tage Paraplegie der Beine mit Blasenschwäche. Krankheitsdauer 1 Woche, Heilung. Bei Beginn der Lähmung wurde die Schutzimpfung ausgesetzt.

Fall 56. Orlowski (Wilna). 48-jähr. ♀, von einem B-Hund in die rechte Hand gebissen, erkrankt 4 Tage nach beendeter Kur, 21 Tage nach dem Biß, mit Schwäche in den Beinen; bald tritt völlige Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms, Parese der Arme, beider Gesichtsnerven hinzu. Dauer der Krankheit 8 Monate. Tod unter nicht näher bekannten Umständen.

Fall 57. Orlowski (Wilna). 15-jähr. ♂, von einem C-Hund ins linke Knie gebissen, erkrankt eine Woche nach Beendigung der Schutzimpfung, 3 Wochen nach dem Biß, mit Schwäche in den Beinen, einige Tage an völliger Lähmung der Beine, Blase, des Mastdarms, der Arme, Gesichtsmuskeln. Krankheitsdauer einige Wochen. Allmähliche Besserung; Heilung.

Fall 58. Chailloud (Paris). 55-jähr. ♀, von einer D-Katze in die Hand gebissen, erkrankt 8—10 Tage nach Beginn der Behandlung, 10—12 Tage nach dem Biß, mit allgemeiner Anästhesie, Steifigkeitsgefühl, dem bald völlige Lähmung der Beine folgt. Tod nach ungefähr einem Monat. Bei der Autopsie wurde eine Pneumokokkenmeningomyelitis festgestellt. Tierexperiment nicht gemacht.

Fall 59. De Blasi (Palermo). 24-jähr. ♂, von einem C-Hund in die rechte Hand gebissen, erkrankt am 7. Behandlungstage, 12 Tage nach dem Biß, mit Parese der Beine, bald tritt Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms hinzu. Krankheitsdauer 20 Tage. Allmähliche Besserung; dann völlige Heilung. Die Schutzimpfung wurde bei Beginn der Erkrankung unterbrochen.

Fall 60. De Blasi (Palermo). 48-jähr. ♂, von einem B-Hund in die rechte Wade gebissen, erkrankt am 21. Behandlungstage, 28 Tage nach dem Biß, angeblich infolge einer Erkältung an Lähmung der Beine, der Gesichtsmuskeln und Steigerung der Sehnenreflexe. Krankheitsdauer 9 Tage; dann Besserung und Heilung. Die Schutzimpfung wurde nicht unterbrochen.

Fall 61. De Blasi (Palermo). 23-jähr. ♀, von einem A-Hund im Gesicht gekratzt und begeifert, erkrankt am 8. Behandlungstage, 30 Tage nach der Verletzung, unter Fieber an Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms. Dauer der Lähmung 20 Tage; dann Besserung und völlige Heilung. Die Schutzimpfung wird während der Krankheit unterbrochen.

Fall 62. De Blasi (Palermo). 40-jähr. ♂, von einem A-Hund an den Händen gekratzt und begeifert, erkrankt 1 Tag nach beendeter Kur, 35 Tage nach der Verletzung, anscheinend infolge einer Erkältung plötzlich an Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms und der Gesichtsmuskeln mit gleichzeitiger Steigerung der Sehnenreflexe. Dauer der Lähmung 8 Tage, langsame Heilung.

---

1) Borger, l. c. — Nyland, 15. Jaarsverslag van de Landeskoepockinrichtingen, 11 Jaarsverslag van het Instit. Pasteur over 1905. (Geneeskund. Tijdschr. v. Nederlandsch Indië. Bd. 46. 1906. p. 94.)

2) Borger, l. c. — Nyland, l. c.

3) Remlinger, Ann. Instit. Pasteur. T. 19. 1905. p. 633—636 (Fälle 18 bis 25).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jahr 1906.

Fall 63. Nedrigailoff u. Ostrjanin[1]) (Charkow). 11-jähr. ♀, von einem D-Hund in den rechten Mittelfinger gebissen, wird vorsichtshalber schutzgeimpft; erkrankt 7 Tage nach beendeter Kur, 24 Tage nach dem Biß, mit Schmerzen in der unteren Körperhälfte, und bekommt bald darauf eine Lähmung der Beine, der Blase und des Mastdarms. Krankheitsdauer 3 Monate; Heilung. Die Behandlung dauerte 14 Tage und bestand in 23 Einspritzungen. Die Geschwister, die im gleichen Jahr und Monat von einem A-Hund gebissen worden sind, unterziehen sich der Pasteurschen Kur ohne nachteilige Folgen.

Fall 64. Nedrigailoff u. Ostrjanin[2]) (Charkow). 15-jähr. ♀, von einem A-Hund durch den Strumpf in den linken Fuß gebissen, erkrankt 2 Tage nach Beendigung der Kur, 31 Tage nach dem Biß, mit Lähmung der Beine, Blase, des Mastdarms, und Parese der Arme. Sie war lange krank und konnte 1 Jahr später noch nicht gehen. Die Kur bestand in 24 Einspritzungen und dauerte 14 Tage.

Fall 65. Nedrigailoff u. Ostrjanin[3]) (Charkow). 22-jähr. ♂, Bruder des vorigen, von gleichem A-Hund durch den Strumpf in den linken Fuß gebissen, erkrankt 5 Tage nach beendeter Kur, 24 Tage nach dem Biß, mit Parese der unteren Extremitäten, mußte 3 Monate zu Bett liegen. Völlige Heilung. Die Kur bestand in 24 Einspritzungen und dauerte 11 Tage.

Fall 66. Nedrigailoff u. Ostrjanin[4]) (Charkow). ♀, Schwester der beiden vorigen, vom gleichen A-Hund unbedeutend in den Zeigefinger gebissen, erkrankt ebenfalls nach der Kur, $1^1/_2$ Monate nach dem Biß — nähere Angaben fehlen — mit leichter Lähmung der Beine. Die Kur bestand in 21 Einspritzungen und dauerte 14 Tage. Zur gleichen Zeit wurden 30 Personen im Pasteur-Institut zu Charkow geimpft, ohne daß Schädigungen beobachtet wurden.

Fall 67. Borger[5]) (Weltewreden). 43-jähr. ♂, Potator strenuus, mit einem A-Hund in Berührung gekommen, nicht gebissen, erkrankt 13 Tage nach Beginn der Kur mit hohem Fieber und Parese der Beine. Innerhalb der nächsten 3 Tage bekommt er eine Paraplegie der Beine, Blasenlähmung, Schmerzen im Rücken und in den Schultern, Nackensteifigkeit, Coma. Tod am 5. Krankheitstag. Sektion nicht gemacht. Leichteste Behandlung, die mit Krankheitsbeginn ausgesetzt wird.

Jahr 1907.

Fall 68. Nitsch[6]) (Krakau). 36-jähr. ♀, von einem B-Hund gebissen, erkrankt einen Tag nach beendeter Kur, 18 Tage nach dem Biß, mit Kopfweh, Nackensteifigkeit, Parese der Glieder, hauptsächlich der Beine, und bekommt in den nächsten Tagen eine schlaffe Lähmung der Glieder, Verminderung des Tastgefühls am ganzen Körper; Essen, Sprechen und Husten erschwert. Blase und Mastdarm intakt; fieberfrei. Tod am 7. Krankheitstage. Die Kur bestand in 22 Einspritzungen 4- bis 1-tägigen Marks und dauerte 12 Tage.

N. hält es nicht für ausgeschlossen, daß die angewandte energische Kur der Frau geschadet hat.

Fall 69. Nitsch[6]) (Krakau). 7-jähr., ♂, von einem B-Hund in Gesicht und Hand gebissen, erkrankt 5 Tage nach beendeter Kur, 20 Tage nach dem Biß, ohne ein bemerkbares Prodromalstadium mit Fieber, Kopfweh, fadenförmigem Puls (150 Schläge), Lähmung der linken Augenmuskeln, und stirbt am gleichen Tage abends. Die Kur dauerte 14 Tage und bestand in Einspritzungen von 2- und 1-tägigem Mark.

Fall 70. Heymann[7]) (Breslau). 36-jähr. ♂, Tierarzt, Luetiker, verletzt sich bei Sektion eines A-Hundes, erkrankt am 14. Behandlungstage, 17 Tage nach der Verletzung, nachdem er tags zuvor einen mehrstündigen Marsch in großer Hast zurückgelegt hat, mit ziehenden Schmerzen in der Lendengegend und Kribbeln in den Unterschenkeln. Innerhalb 4 Tage entwickelt sich das typische Bild einer

---

1) Nedrigailoff u. Ostrjanin, Zur Frage über die Gründe der Paralysen bei der Pasteurschen Vaccination. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 39. 1906. p. 731—734.)

2) Nedrigailoff u. Ostrjanin, l. c.

3) Nedrigailoff u. Ostrjanin, l. c.

4) Nedrigailoff u. Ostrjanin, l. c.

5) Borger, l. c.

6) Nitsch, Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43. 1907.)

7) Heymann, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzimpfung am hygienischen Institut der Universität Breslau vom 1. IV. 1907 bis 31. III. 1908. Klin. Jahrb. Bd. 21. 1903.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schlaffen Querschnittslähmung des Lendenmarks mit völliger Urin- und Kotverhaltung. Anästhesie bis zur Höhe der Brustwarzen; es treten hinzu Parästhesien der Arme, rechtsseitige Facialislähmung, Lähmung des linken Rectus superior oculi. Erwartete weitere bulbäre Störungen bleiben aus. Nach 14 Tagen Rückgang der Lähmungen. Trotz hinzugetretener eitriger Cystitis und Pyelitis tritt Heilung innerhalb 3 Monaten ein. Schutzimpfung (4—1-tägiges Mark) wird mit Krankheitsbeginn ausgesetzt.

Fall 71. Heymann (Breslau). 11-jähr. ♂, Gymnasiast, von einem A-Hund am linken Oberarm gebissen, erkrankt am 13. Behandlungstage, 13 Tage nach dem Biß, mit Fieber (38,1° C) Kopfweh, Erbrechen, Appetitmangel, Patellarreflexe gesteigert. In den nächsten Tagen bekommt er plötzlich Krämpfe, denn fibrilläre Zuckungen der linken Gesichtshälfte, doppelseitige Peroneuslähmung; Babinski ist sicher angedeutet, läßt unter sich. Heilung 15 Tage nach Krankheitsbeginn. Schutzimpfung wird mit Krankheitsbeginn ausgesetzt, am 3. Tage wieder aufgenommen und, als die Krämpfe einsetzen, wieder unterbrochen.

Jahr 1908.

Fall 72. Babes und Mironescu[1]) (Bukarest). 40-jähr. ♀, mager, nervös, nierenkrank, von einem C-Hund gebissen, erkrankt am 14. Behandlungstage, 20 Tage nach dem Biß, mit Lähmung der unteren Extremitäten. Es entwickelt sich eine aufsteigende Paralyse, welcher der Kranke nach 15 Tagen erliegt. Die Obduktion ergibt: Oedem der Meningen und des Gehirns, ausgedehnte Zerstörung und Erweiterung des unteren Dorsal- und Lendenmarks. Die mikroskopischen Veränderungen der weißen Substanz sind: Schwellung der Nervenfasern mit Zerstörung des Achsenzylinders, kleinzellige Infiltration um die Gefäße, die von da aus strangförmig das Gewebe durchsetzt.

Die mikroskopischen Veränderungen der grauen Substanz sind: Zellige Infiltration um die Gefäße, Erweiterung der mit Leukocyten angefüllten Gefäße, ödematöse Schwellung der grauen Substanz, Atrophie der Nervenzellen. Die Spinalganglien zeigen zellige Wucherung der Hülle; in ihnen finden sich van Gehuchtensche Gebilde. Negri-Körperchen sind nicht nach weisbar. Einimpfung von Hirn und Rückenmark auf Kaninchen ruft keine Krankheitserscheinungen hervor. Babes schließt daraus, daß alle diese Paralysen nicht rabischen Ursprungs sind. Behandlung bei Krankheitsbeginn ausgesetzt.

Fall 73. Pfeilschmidt[1]) (Dresden). 24-jähr. ♂, Student der Tierheilkunde, Luetiker, nervös, macht die Sektion eines A-Hundes, ohne sich dabei zu verletzen, läßt sich vorsichtshalber schutzimpfen. Erkrankt am 10. Behandlungstage mit Schüttelfrost und Brechreiz. 4 Tage später treten Schmerzen in Beinen, Lenden- und Blasengegend auf, Harnverhaltung, Steigerung der Patellar- und Achillessehnenreflexe, in der 2. Woche doppelseitige Facialislähmung. Vom 17. Krankheitstage ab gehen die Krankheitserscheinungen zurück. Heilung. Schutzimpfung nach dem Berliner Schema wird mit Krankheitsbeginn ausgesetzt.

Fall 74. Babes[3]) (Bukarest). 26-jähr. ♂, Neurastheniker, von einem A-Hund in die Hose gebissen, Schenkel ohne deutliche Verletzung, Infektion ist sehr fraglich. Erkrankt am 12. Behandlungstage, 14 Tage nach dem Biß, mit allgemeiner Schwäche. Am 3. Krankheitstage sind beide Beine gelähmt, am 4. Krankheitstage tritt aufsteigende Lähmung von Blase, Mastdarm, Rumpf, Zwerchfell, Armen ein. Atemnot. Coma. Tod. Die Wutschutzimpfung war mit 5-tägigem Mark begonnen und bei Beginn der Erkrankung ausgesetzt. 3 Kaninchen wurden mit Hirn des Verstorbenen subdural geimpft, eins stirbt nach 2 Tagen ohne Wutsymptome, die anderen bleiben monatelang gesund.

Jahr 1909.

Fall 75. Koch[4]) (Berlin). 9-jähr. ♂, von einem A-Hund in den rechten Daumen gebissen, erkrankt nach der 11. Einspritzung, 19 Tage nach dem Biß, mit Fieber (38° C), Kopfweh, Schwindel, Schwäche der Beine, Speichelfluß, Delirien. Heilung 11 Tage nach Krankheitsbeginn. Schutzimpfung während der Krankheit ausgesetzt. Koch faßt diesen Fall als eine leichte und geheilte Tollwuterkrankung auf.

---

1) Babes und Mironescu, La paraplégie ascendante mortelle survenue après le traitement antirabique. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. T. 66. 1908. p. 973—974.)

2) Pfeilschmidt, Zur Kenntnis der Erkrankungen des Nervensystems bei Wutschutzimpfungen. (Neurol. Centralbl. Bd. 27. 1908. p. 1066—1069.)

3) Babes, Sur les causes des paralysies au cours du traitement antirabique. (Compt. rend. de la soc. de Biol. T. 66. 1908.)

4) Koch, J., Ueber abortive Tollwut. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 64. 1909.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 76. Jones[1]) (Minnesota. Stole Board of Health). 38-jähr. ♂, von einem B-Hund gebissen, erkrankt am 23. Behandlungstage, 25 Tage nach dem Biß, mit Schmerzen im ganzen Körper, Fieber, Steifigkeit und Schwäche im rechten Bein, Empfindungslosigkeit im linken Bein, Penis, Hodensack und linke Rumpfhälfte vom 7. Brustwirbel abwärts. Dauer der Krankheitserscheinungen 1 Monat. Besserung.

Fall 77. Jones[1]) (Minnesota. Stole Board of Health). 28-jähr. ♀, gebissen von ?

Beginn der ersten Rückenmarkssymptome am 10. Behandlungstage, 13 Tage nach dem Biß. Dauer der Lähmung 1 Monat.

Fall 78. v. Imredy[2]) (Budapest). 30-jähr. ♀, vor 10 Jahren an Phlegmasia alba dolens, vor 1 Jahr an Gelenkrheumatismus erkrankt gewesen, wird von einem D-Hund an einer Fingerwunde geleckt und läßt sich vorsichtshalber schutzimpfen. Sie erkrankt am 10. Behandlungstage mit schmerzhafter Infiltration der Impfstellen und Mattigkeit. 2 Tage nach der letzten Einspritzung bekommt sie hohes Fieber, Parästhesien und Anästhesie in den Beinen, 2 Tage später beginnt eine aufsteigende Lähmung, die Beine, Blase, Rumpf (Anästhesie bis zum 7. Halswirbel), Arme (Parästhesien) und Schlingmuskulatur befällt. Nach 20 Tagen Rückgang der Lähmung; langsame Heilung. Die Kur nach der Methode von Högyes wurde am 3. Krankheitstage wegen zu großer Schmerzhaftigkeit eingestellt.

Es ist dies unter 40000 schutzgeimpften Personen die erste bekannt gewordene Lähmung bei der Methode von Högyes.

Jahr 1910.

Fall 79. Athias[3]) u. [4]) (Lissabon). 51-jähr. ♀, wird von einem D-Hund ins Gesicht gebissen, und beginnt am gleichen Tage die Schutzimpfung. Sie erkrankt am 15. Behandlungstage, nachdem sie 3 Tage zuvor zum ersten Male 1-tägiges Mark bekommen hatte, mit Fieber, Kopfweh, Abgeschlagenheit. Am 8. Tage setzt, mit Schwäche der Beine, Urin- und Kotverhaltung beginnend, eine schnell aufsteigende Lähmung der motorischen und sensiblen Nerven der Beine und des Rumpfes ein. Unter starkem Decubitus, Oedemen, Schlingbeschwerden tritt am 40. Krankheitstage der Tod ein. Die Schutzimpfung nach dem Berliner Schema war am 4. Krankheitstage ausgesetzt worden. Am 6. und 8. Krankheitstage war eine Lumbalpunktion gemacht worden. Mit dem Lumbalpunktat waren 3 Kaninchen in die vordere Augenkammer geimpft worden. Eins von ihnen erkrankt nach 11 Tagen unter Wuterscheinungen und stirbt.

Mit dem Mark dieses Kaninchens werden 2 Kaninchen subdural infiziert. Beide erkrankten am 7. und starben am 9. Tage nach der Impfung unter Wuterscheinungen. Ein mit dem Mark aus dieser zweiten Passage intramuskulär infiziertes Kaninchen stirbt gleichfalls unter typischen Erscheinungen 9 Tage nach der Impfung.

Es ist der 1. Fall seit Gründung des Instituts im Jahre 1893, seit welcher Zeit 12888 Personen jeden Alters schutzgeimpft sind.

Fall 80. Koch[5]) (Berlin). 67-jähr. ♂, Arteriosklerotiker, von einem A-Hund an Händen und Armen erheblich verletzt, erkrankt am 12. Behandlungstage mit Kopfweh, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Drücken in der Magengegend, und bekommt 2 Tage später eine aufsteigende Lähmung, die in 30 Tagen allmählich Beine, beide Faciales und Arme befällt. Die Lähmungen gehen allmählich zurück. Er wird 71 Tage nach Krankheitsbeginn mit einer Facialisparese mäßigen Grades entlassen. Die Schutzimpfung war am 12. Krankheitstage ausgesetzt worden.

Fall 81. Koch[6]) (Berlin). 25-jähr. ♂, von einem B-Hund in den rechten Zeigefinger und entblößten rechten Oberarm gebissen, erkrankt am 12. Behandlungstage, 23 Tage nach dem Biß, mit Fieber (38° C), starker Hinfälligkeit,

1) Jones, Probable spinal cord lesion following the Pasteur treatment. (The Journ. of the Americ. med. Assoc. Vol. 53. 1909; zitiert nach Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 64. 1910. p. 381.)

2) v. Imredy, Akute aszendierende Spinallähmung nach Wutschutzimpfung. (Pester med. chirurg. Presse. 1909. No. 52 und 1910. No. 1.)

3) Athias, Le traitement antirabique à l'Institut Royal de Bactériologie Camara Pestana. (Arch. do real Instit. Bactériol. Camara Pestana. T. 3. 1910.)

4) França, Du danger de l'emploi des moëlles plus virulentes dans le traitement de la rage. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910.)

5) Koch, J., Zur Kenntnis atypischer Wutanfälle mit Bemerkungen über den Mechanismus der Lyssainfektionen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 67. 1910.)

6) Koch, J., Ueber die Entstehung der akuten Paraplegie nach Lyssainfektion. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 64. 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

heftigen Kopf- und Rückenschmerzen, Uebelkeit, Schlaflosigkeit, Schwäche in den Beinen, Bildersehen. Am nächsten Tage beginnt eine aufsteigende Rückenmarkslähmung, die nacheinander Beine, Rumpf, Arme, Blase befällt. Nach 7 Tagen gehen die Lähmungserscheinungen zurück, es entwickelt sich aber eine Cystitis und sehr starker Decubitus. Der Kranke stirbt unter septischen Erscheinungen am 67. Krankheitstage. Schutzimpfung mit Krankheitsbeginn ausgesetzt.

Die Obduktion ergibt ein umschriebenes starkes Oedem der Pia im Bereich der Lendenanschwellung des Rückenmarks, Meningitis serosa circumscripta, kleine Erweichungsherde im Lumbalmark, kleinzellige Infiltration der grauen Substanz mit Atrophie der Ganglien. Hirnhäute sind hyperämisch, ödematös getrübt. Weder im Ammonshorn noch Lendenmark lassen sich Negri-Körperchen nachweisen.

Von dem erkrankten Teil des Lendenmarks werden Emulsionen hergestellt und 2—5 ccm intramuskulär auf 5 Kaninchen, 3 Ratten, 4 Hunde verimpft. Die Kaninchen starben alle an Sepsis; die Ratten am 33. und 34. Tage, 2 Hunde am 118. Tage. Ratten wie Hunde unter dem Bild der konsumptiven Wut. Von dem Gehirn einer Ratte und zweier Hunde wurden weitere Impfungen gemacht und in der 2. und 3. Passage Tod der Tiere nach 10—12 Tagen an Abmagerung und allgemeinem Kräfteverfall erzielt, „ein Bild, das der konsumptiven Wut entsprach" (p. 204). Bei 2 Kaninchen, einem aus der 2., einem aus der 4. Passage wurden Passagewutkörperchen gefunden.

Jahr 1911.

Fall 82. Babes[1]) (Bukarest). 42-jähr. ♂, Neurastheniker, mäßiger Trinker, wird von einem C-Hund tief in beide Hände gebissen, erkrankt am 12. Behandlungstage, 16 Tage nach dem Biß, mit Kopfweh, schnell eintretender Lähmung beider Beine, des Rumpfes, so daß sich der Kranke schwer aufrichten kann. Bald tritt auch Lähmung des Zwerchfells, der Brustmuskeln und Arme ein. Am 4. Krankheitstage sind auch Blase und Mastdarm gelähmt. Tod am 5. Krankheitstage unter Erstickungssymptomen. Die Schutzimpfung war mit frischem auf 50° C erhitztem Mark begonnen und am 3. Krankheitstage ausgesetzt.

Obduktion ergibt hochgradige Myelitis mit Zerstörung der weißen Substanz.

Tierversuch verläuft negativ. 3 subdural infizierte Kaninchen bleiben monatelang gesund.

Fall 83. Babes[1]) (Bukarest). ♂, von einem A-Hund durch das Hemd an den Armen gebissen, erkrankt am letzten Behandlungstage, 19 Tage nach dem Biß mit Kopfweh, allgemeiner Schwäche besonders der Beine. Am nächsten Tage setzt eine schnell aufsteigende Rückenmarkslähmung ein, welche nacheinander Beine, Blase, Mastdarm, Arme, Atemmuskulatur, Facialis, Brustmuskulatur befällt. Tod am 4. Krankheitstage unter Erstickungssymptomen. Die Schutzimpfung war mit 4-tägigem Mark begonnen.

Obduktion ergibt hochgradige Entzündung des Rückenmarks, auch der weißen Substanz. Im Gehirn lassen sich keine Negri-Körper nachweisen.

Tierversuch verläuft negativ. 4 subdural infizierte Kaninchen sind nach 5 Monaten noch gesund. Schutzimpfung war mit 4-tägigem Mark begonnen.

Fall 84. Borger[2]) (Weltewreden). 29-jähr. ♂, Europäer, Arzt, läßt sich vorsichtshalber schutzimpfen, weil am Institut beschäftigt. 4 Tage nach beendeter Kur nach Högyes tritt allgemeines Krankheitgefühl auf. Bald bekommt er Urin- und Kotverhaltung, eine aufsteigende schlaffe Lähmung, Nackensteifigkeit, Schlaflosigkeit. Nach 16 Tagen tritt Besserung ein, nach weiteren 3 Wochen völlige Heilung.

Mit diesen 84 Fällen ist nun die Kasuistik der Weltliteratur keineswegs erschöpft.

So hat Kowalewski[3]) auf dem 6. Kongreß der Gesellschaft russischer Aerzte zum Andenken an Pirogoff über Lähmungen während der Schutzimpfung berichtet.

Ferner finden sich in den angeführten Arbeiten von Babes[4]) noch 9 Fälle ganz kurz erwähnt.

Chmjelewski und Skschivan[5]) beschreiben solche Fälle.

---

1) Babes, Bemerkungen über atypische Wutfälle. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69. 1911.)

2) l. c.

3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 39. 1906. p. 731.

4) Siehe Literaturverzeichnis.

5) Chmjelewski u. Skschivan, Eine milde Form paralytischer Lyssa nach Pasteurscher Schutzimpfung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 146.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wyssokowitsch[1]) erwähnt in seinem Tätigkeitsbericht des Pasteur-Instituts zu Charkow für das Jahr 1894 vier solcher Fälle.

Ferner berichtet Pampoukis[2]) ganz kurz über drei solcher Fälle und Imredy[3]) neben dem selbsterlebten noch kurz über einen ähnlichen Fall eines Kollegen. Aus persönlichen Mitteilungen weiß ich noch über 1 Fall aus Wilna.

Ich habe die Fälle absichtlich nicht in meine Kasuistik aufgenommen, weil nähere Angaben fehlen, dagegen in Tabelle I mit aufgezählt.

Tabelle I.

Namen der Institute	Zahl der Lähmungen	Zahl der Behandelten	Bemerkungen
Berlin	4	4 221	Fall 73 ist mitinbegriffen, weil Dresden kein Institut hat.
Breslau	2	985	
Paris	6	32 045	
Algier	2	4 755	
Mailand	6	2 942	
Bologna	6	3 062	
Neapel	2	4 578	
Faënza	1	1 440	
Turin	2	2 207	
Palermo	4	7 129	
Barcelona	3	1 784	
Lissabon	1	12 888	
Budapest	2	49 382	
Krakau	2	1 424	
Bukarest	15	7 056	6 aus der Kasuistik und 9 kurz erwähnte Fälle aus den Arbeiten von Babes.
Jassy	10	5 458[4])	
Kasan	2	2 407	
Wilna	3	8 522[4])	
Charkow	8	24 051	
Petersburg	1	13 000	
Athen	4	6 588	
Konstantinopel	1	3 291	
Weltewreden	12	6 392	
Florenz	1	3 262	
Madrid	0	3 000	
	100	211 774	
Odessa	1		
Minnesota	2		
	103		

Also nur in Madrid sind in den 10 Jahren seit Bestehen des Institus keine Lähmungen bekannt geworden.

In Tabelle I sind die Institute, in welchen sich die Lähmungen ereignet haben, die Zahl der Lähmungen und die Zahl der schutzgeimpften Personen in den einzelnen Instituten aufgeführt.

Die Differenz entsteht dadurch, daß ich zu den 84 der Kasuistik die S. 84 erwähnten Fälle der Vollständigkeit halber hier mit aufgezählt habe. Für die Anzahl der Behandelten habe ich die einzelnen

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 39. 1906. p. 731.

2) Pampoukis, Zur Frage der während oder nach der antirabischen Behandlung auftretenden Paralysen. (Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 34. 1908. p. 2076.)

3) l. c.

4) Nach persönlicher Mitteilung der Herren Institutsleiter.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Quellen aus Raummangel nicht aufgeführt und verweise auch auf das ausführliche Literaturverzeichnis am Ende der Arbeit.

Es kommt demnach eine Lähmung auf 2117 Geimpfte = 0,48 Prom. Ueber die Häufigkeit solcher Lähmungen bei der Wutschutzimpfung nach Pasteur wissen wir vorläufig nur so viel, daß sie sehr selten sind. Remlingers[1]) Statistik setzt sich folgendermaßen zusammen: 59317 Geimpfte mit 30 Lähmungen in 12 Instituten, 48388 Geimpfte mit keinem Falle von Lähmung in 15 Instituten und 11 Lähmungen in 6 Instituten ohne Angabe der Zahl der Geimpften, gibt also auch keine genauen Anhaltspunkte für eine Statistik. Remlinger rechnet 1 Lähmung auf 1230 Geimpfte. Leider ist mir sein neueres Werk Bactériothérapie, vaccination, sérotherapie, Paris 1909, in welchem er über 131979 Geimpfte berichtet, nicht zugänglich gewesen. Babes schätzt die Häufigkeit der Lähmungen in Bukarest auf 1,3 Prom. Die Grundlagen einer genauen Statistik zu schaffen, muß wohl auch in außerdeutschen Ländern sehr schwer sein, weil es mir nach dem Literaturstudium den Anschein erweckt, als ob die Institute häufig nichts über das weitere Schicksal der Schutzgeimpften erfahren.

So weiß Pampoukis[1]) anscheinend nichts von dem Tonnischen Fall (Fall 27 der Statistik), nicht einmal die näheren Umstände des Todes werden bekannt (Fall 53).

Schnell in Heilung übergehende Lähmungen kommen gar nicht in ärztliche Behandlung; sodann wird es auch wohl von den behandelnden Aerzten unterlassen, den Instituten von solchen Vorkommnissen immer Mitteilung zu machen (Sabarthez[2]) oder sie werden nicht erkannt (Müller[3]).

Die ganze Statistik beruht also für die nach beendeter Schutzimpfung auftretenden Lähmungen, 27,4 Proz. meiner Fälle, auf ziemlich ungenauen Grundlagen. Bei der Wichtigkeit der Angelegenheit müßte eine internationale Vereinbarung zur Schaffung genaueren Zahlenmateriales für eine Statistik getroffen werden, mit eine dankbare Aufgabe für einen in nächster Zeit wohl zu erwartenden internationalen Kongreß der Wutschutzimpfungsinstitute.

Es erübrigt sich daher jetzt eine Besprechung der statistischen Ergebnisse. Sie seien nur einmal nebeneinander gestellt. Häufigkeit der Lähmungen nach:

Remlinger 1:1230 = 0,8 Prom.,
Babes[4]) = 1,3 Prom.,
Simon 1:2117 = 0,48 Prom.

Die Lähmungen sind also so selten, daß sie praktisch in gar keinem Verhältnis zu dem großen Segen, den die Tollwutschutzimpfung gebracht hat, stehen. Ich will nur 2 Beispiele anführen. Vor Einführung der Tollwutschutzimpfung in Deutschland hat die Mortalität der Gebissenen, wie Kirchner[5]) zeigt, bis zu 6,67 Proz. betragen. Im Jahr 1899, dem ersten nach Eröffnung der Berliner Wutschutzabteilung, sank die Mortalität sofort auf 0,99 Proz. und ist seitdem noch weiter

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c.
4) Babes, In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 65. 1910. p. 411.)
5) Kirchner, Ueber die Bißverletzungen von Menschen durch tolle oder tollwutverdächtige Tiere in Preußen während der Jahre 1900 und 1901. (Klin. Jahrb. Bd. 10. 1903.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zurückgegangen. Nach Doeberts[1]) Berechnung sind von den nicht schutzgeimpften Gebissenen sogar 14,8 Proz. gestorben, gegen 0,86 Proz. der Gebissenen mit vollem Impfschutz. Diese schönen Impferfolge sind viel zu wenig bekannt. Es kommt noch hinzu, daß man die eigentliche Ursache der während der Schutzimpfung beobachteten Lähmungen noch gar nicht sicher kennt. Es ist bei den allermeisten sehr fraglich, ob sie überhaupt Impfschädigungen sind, es ist vielmehr wahrscheinlich, daß die Schutzimpfung gar nichts mit ihnen zu tun hat. Wir haben gesehen, daß auf 2117 Schutzgeimpfte 1 Lähmung kommt, aber nach der neuesten mir zugänglichen Narkosestatistik auf 2060 Chloroformnarkosen 1 Todesfall. Wird irgend jemand sich dadurch von einer notwendigen Narkose abhalten lassen? Zurzeit suchen in Deutschland etwa 95 Proz. aller Gebissenen die beiden Wutschutzabteilungen in Berlin und Breslau auf. Wir müssen durch Belehrung der Bevölkerung zu erreichen suchen, daß jeder Gebissene sich unverzüglich zur Tollwutschutzimpfung begibt.

Zusammenfassung: Die Lähmungen sind selten. Häufigkeit des Vorkommens 0,48 Prom.

In der folgenden Tabelle sind die Fälle nach den Jahren, in denen sie sich ereignet haben, bezüglich in denen sie veröffentlicht sind, geordnet.

Tabelle II.

1888	3 Fälle	1898	3 Fälle	1906	5 Fälle
1889	5 „	1900	15[2]) „	1907	4 „
1891	2 „	1901	1 Fall	1908	3 „
1892	2 „	1202	2 Fälle	1909	4 „
1894	2 „	1903	2 „	1910	3 „
1895	1 Fall	1904	3 „	1911	3 „
1897	9 Fälle	1905	12 „		84 Fälle

Tabelle III.

Alter	Männlich	Weiblich	Unbekannt	
Unbekannt	9	1	10	20
Unter 12 Jahren	4	2	3	9
Ueber 12 Jahre	47	7	1	55
	60	10	14	84

Also meist männliche Erwachsene werden von der Krankheit befallen. Die Angaben über den Stand sind so lückenhaft, daß sich eine Auszählung nicht lohnt. Es hat den Anschein, als ob der prozentuale Anteil der Gebildeten an dieser Krankheit ein auffallend hoher ist, eine Beobachtung, auf die auch Babes immer hinweist. Es muß also wohl zur Erkrankung eine besondere Disposition gehören.

Also mit Ausnahme der Jahre 1890, 1893, 1896, 1899 sind jährlich solche Lähmungen vorgekommen. Wahrscheinlich haben sie sich jedes Jahr ereignet, und zwar, wie aus Tabelle I hervorgeht, in allen Ländern, in denen man Tollwutschutzimpfungen vornimmt.

Zusammenfassung: Die Lähmungen kommen alljährlich vor.

Nach dem Alter und Geschlecht verteilen sich meine 84 Fälle folgendermaßen:

1) Doebert, Ueber die Tollwut bei Menschen und Tieren in Preußen während der Jahre 1902—1907. (Klin. Jahrb. Bd. 21. 1909.)

2) Davon 10 in Jassy während der Jahre 1896—1907 beobachtete Fälle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das deutet auch schon die Seltenheit der Erkrankung, 0,48 Prom. bei 211779 Schutzgeimpften an, ferner, daß unter den Erkrankten auffallend viel Luetiker, Potatoren und Neurastheniker sind.

Siehe die Fälle 26, 51, 52, 67, 70, 73, 74, 80, 82.

Eine weitere Stütze für die Annahme einer besonderen Disposition ist auch der in den Krankengeschichten immer wiederkehrende Satz: Gleichzeitig Geimpfte sind gesund geblieben. Die größte Stütze ist aber wohl Borgers Statistik aus Weltewreden in Java, nach der von 2130 schutzgeimpften Europäern 11 erkrankten, von 4262 Insulanern aber nur ein einziger.

Näheres siehe p. 101.

Zusammenfassung: Die Erkrankung befällt meist nur erwachsene Männer.

Als Vorbedingung zur Erkrankung muß eine besondere Disposition angenommen werden.

Die nächste Tabelle bringt die Einteilung der 84 Fälle nach der Sicherheit der möglichen Tollwutinfektion. Zu den p. 73 genannten Gruppen A, B, C, D muß hier noch eine 5. Gruppe hinzutreten, wo nähere diesbezügliche Angaben fehlen. Ich nenne sie Gruppe E.

Bei der Wichtigkeit, die gerade diese Einteilung zur Lösung der Hauptfrage: Impfschädigung oder nicht, hat, werde ich bei Besprechung der einzelnen Abschnitte die zugehörigen Fälle immer wieder nach dieser Gruppierung anführen.

Tabelle IV.

Gruppe	A	B	C	D	E
	25 = 29,76 Proz.	11 = 13,0 Proz	21 = 25 Proz.	17 = 20,23 Proz.	10 = 11,9 Proz.

Gruppe A.

Verletzte, bei denen die Tollwut des beißenden Tieres pp. durch den Nachweis von Negri-Körperchen oder durch künstliche oder natürliche Uebertragung der Wut experimentell bewiesen ist.

Anzahl der Fälle 25.

11, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 28, 29, 34, 36, 42, 44, 47, 61, 62, 64, 65, 66, 70, 71, 74 †, 75, 80, 83 †.

Gruppe B.

Verletzte, bei denen die Wut des verletzenden pp. Tieres durch tierärztliches Gutachten mit Wahrscheinlichkeit sichergestellt ist.

Anzahl der Fälle 11.

12, 25, 31, 48, 49, 56 †, 60, 68 †, 69 †, 76, 81 †.

Gruppe C.

Verletzte, bei denen nach Lage der Sache anzunehmen ist, daß das verletzende Tier toll gewesen ist.

Anzahl der Fälle 21.

9, 14, 21, 30, 32, 33, 35, 37, 38 †, 39 †, 40, 43 †, 45, 53, 54, 55, 57, 59, 72 †, 82 †.

Gruppe D.

Verletzte, bei denen Beobachtung des beißenden Tieres oder das Tierexperiment Tollwut sicher ausschließen läßt, oder Personen, die, ohne verletzt zu sein, zu ihrer Beruhigung geimpft wurden.

Anzahl der Fälle 17.

Von einem D-Tier gebissen;

10, 23, 24, 26, 27, 41, 50, 58 †, 63, 78, 79 †.

Ueberhaupt nicht gebissen und nur vorsichtshalber schutzgeimpft:

46, 51, 52, 67 †, 73, 84.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gruppe E.

Verletzte, bei denen Angaben über die Sicherheit der Tollwut des verletzenden Tieres fehlen.

Anzahl der Fälle 10.

1, 2, 3, 4 †, 5 †, 6 †, 7 †, 8 †, 22, 77.

Ein Kreuz hinter den einzelnen Nummern bedeutet: Tödlich verlaufen.

Ich habe die Zweiteilung in Gruppe D, Gebissene und nicht Gebissene, gemacht, weil ein wutkrankes Tier durch Biß nach Kochs[1]) Beobachtungen tödliche Wut übertragen kann, ohne selbst an der Lyssainfektion einzugehen und demnach die Angabe in den Krankengeschichten, daß das beißende Tier am Leben geblieben sei, kein Beweis gegen eine trotzdem vorhandene, nur atypisch in Erscheinung getretene Lyssa des Tieres sei. Es bleiben dann in der D-Gruppe immer noch 6 Erkrankte, für welche nur die Tollwutschutzimpfung als Ursache in Frage kommt. Damit ist der Beweis erbracht, daß in einzelnen Fällen die Lähmungen als eine Impfschädigung aufzufassen sind, die Lähmungen also durch die Pasteursche Tollwutschutzimpfung erzeugt werden können.

Zusammenfassung: Die Lähmungen ereignen sich bei Gebissenen, wie nicht Gebissenen, die sich der Tollwutschutzimpfung unterzogen haben.

Wann treten nun die Lähmungen auf?

Tabelle V—X werden darüber Auskunft geben.

Den Beginn der Erkrankung, gerechnet nach dem Tag des Bisses, soll Tabelle V illustrieren.

Tabelle V.

Inkubationsdauer	Art der Infektion					
	A	B	C	D	E	
1—10 Tage	—	—	1 No. 30	—	—	1
11—20 „	14 No. 13, 15, 16, 28, 29, 34, 36, 44, 47, 70, 71, 74 †, 75, 83 †	5 No. 31, 47, 48, 68 †, 69 †	12 No. 9, 14, 19, 33, 35, 37, 38 †, 43 †, 52, 59, 72 †, 82 †	4 No. 50, 58 †, 73, 79 †	1 No. 75	36
21—30 „	5 No. 11, 17, 32, 61, 65	6 No. 12, 25, 56, 60, 76, 81	6 No. 21, 32, 39 †, 40, 55, 57	4 No. 10, 24, 26, 63	1 No. 22	22
31—40 „	3 No. 18, 62, 64	—	—	—	—	3
41—50 „	1 No. 66	—	1 No. 45	—	—	2
52 „	1 No. 20	—	—	—	—	1
88 „	—	—	1 No. 54	—	—	1
ohne Angabe	1 No. 80	—	—	9 No. 23, 27, 41, 46, 51, 52, 67, 78, 84	8 No. 1—8	18
	25	11	21	17	10	84

1) Koch, l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den ersten 10 Tagen nach dem Biß ist also nur 1 erkrankt, bei weitem die meisten, 58 von 66 mit bekanntem Datum der Verletzung, haben eine Inkubation von 11—30 Tagen.

Ueber die Inkubationsdauer, gerechnet vom Tag des Kurbeginnes an, gibt Tabelle VI Aufschluß.

Tabelle VI.

Inkubationsdauer	Art der Infektion					
	A	B	C	D	E	
1—10 Tage	4 No. 13, 42, 47, 61	—	9 No. 9, 14, 30, 35 37, 38 †, 39 †, 43 †, 59	4 No. 24, 58 †, 73, 78	2 No. 22, 77	19
11—20 „	17 No. 11, 15, 16, 20, 28, 29, 34, 36, 44, 64, 65, 70, 71, 74 †, 75, 80, 83 †	9 No. 12, 25, 31, 48, 49, 56 †, 68 †, 69 †, 81 †	12 No. 19, 21, 32, 33, 40, 45, 53, 54, 55, 57, 72 †, 81, 82 †	8 No. 23, 46, 50, 51, 52, 63, 67 †, 79 †	—	46
21—30 „	4 No. 17, 18, 62, 66	2 No. 60, 76	—	3 No. 10, 26, 84	—	9
ohne Angabe	—	—	—	2 No. 27, 41	8 No. 1—8	10
	25	11	21	17	10	84

Das Ergebnis ist hier ein ganz anderes; alle 74 Behandelten mit näheren Angaben sind in den ersten 30 Tagen, 19 sogar in den ersten 10 Tagen erkrankt.

Ich stelle die Ergebnisse beider Tabellen zum Vergleich und der Wichtigkeit halber nebeneinander.

Tabelle VII.

Inkubationsdauer	Berechnet nach	
	Biß	Kurbeginn
1—10 Tage	1 = 1,51 Proz.	19 = 25,69 Proz.
11—20 „	36 = 54,54 „	46 = 62,16 „
21—30 „	22 = 33,33 „	9 = 12,16 „
31—40 „	3 = 4,54 „	
41—50 „	2 = 3,03 „	Am 20. Behandlungstag und nach Beendigung einer 14-tägigen Kur
52 „	1 = 1,51 „	Am 13. Behandlungstag erkrankt
88 „	1 = 1,51 „	Am 14. Behandlungstag erkrankt
	66	74

Die meisten, 88 Proz., erkrankten also 11—30 Tage nach dem Biß und vom Tage des Kurbeginns an gerechnet sogar alle, Gebissene wie nicht Gebissene, innerhalb dieser Zeit, der größte Teil, 88 Proz., sogar innerhalb der ersten 20 Tage nach Kurbeginn.

Die Inkubation bei Wut nach den neuesten Statistiken habe ich in Tabelle VIII zusammengestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VIII.

Inkubationsdauer	Nach v. Székely[1]) Schutzgeimpfte	Nach v. Székely[1]) Nicht Schutzgeimpfte	Nach Kozewaloff[2])
1— 10 Tage	—	—	—
11— 20 „	43 = 17,62 Proz.	8 = 7,4 Proz.	29 = 13,7 Proz.
21— 30 „	67 = 27,45 „	10 = 9,34 „	} 86 = 40,6 „
31— 40 „	47 = 19,26 „	22 = 20,55 „	} „
41— 60 „	36 = 14,75 „	30 = 28,03 „	53 = 25,0 „
61— 80 „	18 = 7,37 „	21 = 19,62 „	13 = 6,1 „
81—100 „	11 = 4,5 „	5 = 4,67 „	9 = 4,2 „
über 100 „	22 = 9,06 „	11 = 10,28 „	22 = 10,4 „
	244 = 100 Proz.	107 = 100 Proz.	212 = 100 Proz.

Die kürzeste Inkubationsdauer bei Kozewaloff war 12 Tage bei einem 2-jährigen Kinde, das von einem Wolf ins Gesicht gebissen war.

Es erkrankten also an Wut innerhalb der ersten 30 Tage von den Schutzgeimpften nur 44 Proz., von den nicht Schutzgeimpften gar nur 16 Proz. Die Inkubationsdauer bei den Lähmungen ist also kürzer, als bei echter Lyssa. Die Schutzimpfung scheint den Eintritt typischer Lyssa und der Lähmungen, wie Tabelle VII und VIII zeigt, zu beschleunigen.

Da 88 Proz. in den ersten 20 Tagen nach Kurbeginn erkranken, so ist anzunehmen, daß die meisten während der Kur ihre Lähmung bekommen.

Genauer geben die nächsten Tabellen Auskunft:

Tabelle IX.

Während der Kur erkrankten	Art der Infektion A	B	C	D	E	
1.—10. Tag	3 No. 42, 47, 61	—	9 No. 9, 14, 30, 35, 37, 38†, 39†, 43†, 59	4 No. 24, 58†, 73, 78	2 No. 22, 77	18
11.—20. „	16 No. 11, 13, 15, 16, 20, 28, 29, 34, 36, 44, 70, 71, 74†, 75, 80, 83†	4 No. 31, 48, 49, 81†	11 No. 19, 21, 32, 33, 40, 45, 53, 54, 55, 72†, 82†	7 No. 23, 46, 50, 51, 52, 67†, 79†	—	38
21.—30. „	—	2 No. 60, 76	—	—	—	2
Ohne Angabe	—	—	—	1 No. 41	2 No. 1, 2	3
	19	6	20	12	4	61

1) v. Székely, Das Pasteur-Institut zu Budapest. (Intern. Hyg.-Ausstell. Dresden. 1911. p. 15.)

2) Kozewaloff, Die Mortalität und Inkubationsdauer bei Rabies des Menschen nach dem Material der Wutschutzstation zu Charkow während der Jahre 1888—1908. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle X.

Nach der Kur erkrankten	Art der Infektion					
	A	B	C	D	E	
1—10 Tage	6 No. 17, 18, 62, 64, 65, 66	5 No. 12, 25, 56†, 68†, 69†	1 No. 57	4 No. 10, 26, 63, 84	—	16
Ohne Angabe	—	—	—	1 No. 27	6 No. 3, 4†, 5† 6†, 7†, 8†	7
	6	5	1	5	6	23

Es erkrankten also während der Kur 61 = 72,6 Proz.; nach beendeter Kur 23 = 27,4 Proz.

Von den 61 während der Kur Erkrankten gingen 29,3 Proz. in den ersten 10 Tagen, 62,3 Proz. in der Zeit vom 11.—20. Tag zu. Der früheste Erkrankungstag ist der 5. (Fall 24.)

Die nach beendeter Kur Erkrankten bekommen ihre Lähmung zum größten Teil in den ersten Tagen nachher, der späteste Tag ist der 7., gerichtsärztlich von großer Bedeutung!

Zusammenfassung: Die Inkubationsdauer ist kürzer als bei typischer Lyssa; die meisten erkranken während der Kur; ein Viertel innerhalb 7 Tagen nach beendeter Kur.

Häufig sind die Lähmungen in unmittelbaren Anschluß an irgendeine körperliche Schädigung aufgetreten, die natürlich nur als Gelegenheitsursache aufzufassen ist.

Als solche Gelegenheitsursachen werden angegeben:

Erkältung Fall 13, 60, 62, auch in den Fällen von Pampoukis;
kühles Bad Fall 16, 24, 25, 49;
lange Eisenbahnfahrt Fall 10, 17, 18;
langer Fußmarsch Fall 43, 70.

In den meisten Fällen hat aber die Erkrankung plötzlich aus vollster Gesundheit heraus begonnen, ohne daß den Betreffenden eine andere schädigende Ursache bekannt gewesen wäre.

Da sich die angeschuldigten Schädigungen sicher nur im Krankenhaus verhüten lassen, ist es sehr erwünscht, wenn alle, die sich der Tollwutschutzimpfung unterziehen, sich ins Krankenhaus aufnehmen lassen und dort noch einige Tage nach beendeter Kur bleiben, da dreimal lange Eisenbahnfahrt direkt nach der Kur die Paraplegie ausgelöst hat.

Zusammenfassung: Als Gelegenheitsursachen zur Erkrankung spielen Ueberanstrengungen und Abkühlungen eine Rolle.

Das erste Symptom sind gewöhnlich Kreuzschmerzen und Steifigkeitsgefühl in der Lendengegend, häufig auch Parästhesien der unteren, seltener der oberen Extremitäten.

Dieses Vorläuferstadium dauert einige wenige Tage, dann setzen die Lähmungen ein.

Puscariu teilt seine 10 Fälle in einem an mich gerichteten Briefe ein:

1) Schnell vorübergehende Erscheinungen. Leichte Schmerzen in den Untergliedern. Harn- und Stuhlverhaltung. 4 Fälle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) Einige Tage (3—5) anhaltende Erscheinungen; leichter Allgemeinzustand mit schwachem Fieber. Leichte Schwäche (Paraparese) der Unterglieder. Harn- und Stuhlverhaltung. 4 Fälle.

3) Schwere, aber zurückgehende Erscheinungen. Allgemeinzustand. Fieber; ausgesprochene, aufsteigende Paraplegie der Unter- und Oberglieder, welche nach etwa 10—20 Tagen zurückgingen und vollkommen verschwanden (Heilung). 2 Fälle.

Marinescu[1]) schlägt für diese Lähmungen eine Einteilung in die beiden Gruppen Facialislähmungen, Paraplegien und aufsteigende Paralysen vor.

Mir erscheint die in Tabelle XI vorgenommene Teilung zweckmäßiger.

Tabelle XI.

	Verlauf			
	Akut	Chronisch	Nicht angegeben	
I. Facialislähmungen.	2	1	—	3
a) einseitig,	B: 69 † D: 50			2
b) doppelseitig	—	1 D: 26		1
II. Paresen der Beine mit Urin- und Kotverhaltung	8 A: 28, 29, 34 B: 31 C: 30, 32, 33, 35	—	—	8 8
III. Paraplegieen der Beine.	22	11	1	34
a) ohne Lähmung von Blase und Mastdarm,	6 A: 20, 47, 66, 75 C: 9 D: 41	6 A: 65 B: 76 D: 58 † E: 2, 3, 77		12
b) mit Lähmung von Blase und Mastdarm	16 A: 11, 13, 17, 42 B: 12, 48 C: 14, 39 †, 45, 53, 55, 59 D: 23, 27, 46 E: 22	5 A: 61 C: 19, 38 † D: 24, 63	1 C: 21	22
IV. Aufsteigende Lähmungen	16 A: 16, 18, 74 †, 83 † B: 60, 68 † C: 54, 72 †, 82 † D: 51, 67 † E: 4 †, 5 †, 6 †, 7 †, 8 †	19 A: 15, 36, 44, 62, 64, 70, 80 B: 25, 49, 56†, 81† C: 37, 40, 43 †, 57 D: 73, 78, 79†, 84	1 E: 1	36 36
V. Multiple Lähmungen	3 A: 71 D: 10, 52	—	—	3 3
	52	30	2	84

Die 84 Fälle zeigten also folgendes Krankheitsbild:

1) l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

I. Fascialislähmungen	3 = 3,57	Proz.
II. Paresen der Beine mit Urin- und Kotverhaltung	8 = 9,52	„
III. Paraplegieen der unteren Extremitäten	34 = 40,47	„
IV. Aufsteigende Lähmungen	36 = 42,85	„
V. Multiple Lähmungen	3 = 3,57	„
	84	

Die Facialislähmungen, hier nur mit 3,5 Proz. verzeichnet, sind aber wohl sehr viel häufiger, was auch besonders Babes verschiedentlich betont. Gibier[1]) hat bei sich und seinen Assistenten leichtere Paresen des Facialis mit vermehrter Speichelsekretion, Abgeschlagenheit, Schmerzhaftigkeit der Impfstellen, Kopfweh und Schlaflosigkeit während der Schutzimpfung beobachtet.

Diese leichteren nervösen Störungen werden wohl einmal von den Patienten nicht beobachtet, andererseits von den impfenden Aerzten ignoriert. Und doch sind sie höchst beachtenswert, denn sie zeigen uns zum mindesten einen Reizzustand des Zentralnervensystems an, mahnen zur Vorsicht und Beaufsichtigung der Gebissenen.

Multiple Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung scheinen dagegen selten zu sein.

Bei weitem am häufigsten sind also Erkrankungen des Rückenmarkes, speziell des Lendenmarks, von den leichtesten Extremitätenparesen bis zu den schwersten Paraplegien der Beine oder der schrecklichen Form der aufsteigenden Landryschen Spinalparalyse.

Wenn diese Rückenmarkserkrankungen auch gleichsam der Typ der nervösen Erkrankungen sind, die im Verlauf der Pasteurschen Tollwutschutzimpfung vorkommen, so hat doch die Zusammenstellung gelehrt, daß sie nicht die einzige Erkrankung des Nervensystems sind.

Vielleicht regen diese Zeilen an, die Leiter der Pasteur-Institute auch auf die Facialisparesen und -Lähmungen, sowie die multiplen Lähmungen mehr zu achten und statistische Angaben über ihre Häufigkeit zu machen.

Der Verlauf ist meist akut, 50 Fälle = 61,9 Proz., chronisch nur bei 30 = 35,7 Proz., zieht sich dann aber gar nicht selten über Monate hin, z. B. Fall 64.

Tabelle XI lehrt aber noch mehr. Sie zeigt uns, was besonders für die Zwecke dieser Arbeit von Wichtigkeit ist, daß die 3 Hauptformen der Erkrankungen, Facialislähmungen, multiple Lähmungen, Paraplegien und aufsteigende Lähmungen bei Gebissenen wie nicht Gebissenen im Verlaut der Tollwutschutzimpfung beobachtet werden. Ganz besonders zu beachten ist, daß von den 6 nicht Gebissenen 4 an aufsteigenden Lähmungen, 1 an Paraplegie der Beine, 1 an multipler Lähmung erkrankt sind. Ob es weiter nur ein Zufall ist, daß bei den leichteren Erkrankungsformen, Gruppe I und V, die D-Klasse am häufigsten vertreten ist, vermag ich nicht zu entscheiden, aber hinweisen muß ich auf diese Eigentümlichkeit.

Eine Beschreibung des hochinteressanten, vielgestaltigen Krankheitsbildes fehlt noch, denn den vorhandenen liegen immer nur einige wenige Beobachtungen zugrunde [Remlinger[2]), Nedrigailoff[3]), Müller[4])].

1) Gibier, Antirabic Inoculation. Sensations experienced by inoculated persons. How immunity is attained? (The Journ. of the Americ. med. Assoc. Vol. 15. 1890. p. 383.
2) l. c.
3) l. c.
4) l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich möchte hier nur noch kurz auf einige differential-diagnostische Punkte von Wichtigkeit hinweisen. Gegen die Poliomyelitis anterior acuta grenzt sich die Krankheit durch das Fehlen atrophischer Lähmungen ab, wie Müller[1]), der die Krankheit vom neurologischen Standpunkt aus beschreibt, hervorhebt. Nur in einem Fall meiner Kasuistik ist Schwund der Fingermuskulatur erwähnt (Fall 25).

Von der echten paralytischen Wut unterscheiden sich die Lähmungen durch das Fehlen der Ueberempfindlichkeit der Sinne wie der reflektorischen Schling- und Atemkrämpfe.

Da aber beiden die Myelitis gemeinsam ist, so dürften die fehlenden Symptome doch nicht zur Aufstellung eines neuen Krankheitsbildes genügen, um so weniger, als auch die Aetiologie für die paralytische Wut, wie für die Lähmungen ebenfalls viel Gemeinsames hat. Die Fortschritte in der ätiologischen Erforschung der Krankheiten haben uns gelehrt, daß klinisch gar nicht oder nur lose zusammengehörige Krankheitszustände durch ein und denselben Erreger hervorgerufen werden, z. B. Schnupfen und Kehlkopfcroup durch den Diphtheriebacillus, leichtester Darmkatarrh und schwerste Ruhr durch die Ruhrbacillen.

Unter Berücksichtigung aller dieser Punkte ist ein klinischer Zusammenhang der von mir in Tabelle XI aufgestellten Krankheitsgruppen untereinander, wie auch mit der paralytischen Form der Wut gewiß nicht ganz von der Hand zu weisen. Auch die alte und jetzt wieder bevorzugte Bezeichnung „atypische oder abortive Form der Wut" für diese Lähmungen läßt sich aus den oben angeführten Gründen rechtfertigen.

Zusammenfassung: Die Lähmungen treten auf als Facialislähmungen, Paresen und Paraplegien der Beine mit Blasen- und Mastdarmstörung, aufsteigende Landrysche Spinalparesen und als multiple Lähmungen; sie verlaufen in $^2/_3$ der Fälle akut, in $^1/_3$ chronisch und befallen Gebissene, wie nicht Gebissene.

Von den 84 Lähmungen sind 65 = 77,42 Proz. geheilt bzw. gebessert. Die Heilung wird manchmal als völlig unerwartet und überraschend schnell trotz schwerster Krankheitssymptome ausdrücklich verzeichnet. Fall 16, 18, 20, wie andererseits betont wird, daß anfänglich ganz leicht Erkrankte in kürzester Zeit unter den schwersten Symptomen starben.

19 = 22,6 Proz. sind gestorben. Diese 19 Todesfälle sind 13mal bei akutem, 6mal bei chronischem Krankheitsverlauf erfolgt. Die Todesursache ist in den letzteren Fällen häufig Sepsis, ausgehend von eingetretenem Decubitus. Von den während der Schutzimpfung Erkrankten sind 11 gestorben, von den nach der Schutzimpfung Erkrankten 8.

Die Prognose bei den einzelnen Krankheitsbildern ist ebenfalls aus Tabelle XI ersichtlich.

Danach weisen die 3 Facialislähmungen einen Todesfall auf. Daraus eine allgemeine Prognose zu stellen, ist nicht angängig, weil hier meine Kasuistik ein ganz falsches Bild gibt, denn die Facialisparesen sind anscheinend mit die häufigste und ungefährlichste Form der Lähmungen, die bei der Wutschutzbehandlung beobachtet werden.

Die 34 Paraplegieen der Beine sind 3mal tödlich verlaufen = 8,8 Proz. Mortalität.

---

1) l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Von den 36 aufsteigenden Landryschen Paralysen sind 15 gestorben = 41,6 Proz.

Die 16 akut verlaufenen sind sogar 11mal tödlich ausgegangen = 68,75 Proz.

Die 19 chronisch verlaufenen 4mal = 21,05 Proz.

Die in der Literatur immer wiederkehrende Angabe, daß diese Lähmungen eine günstige Prognose haben, erscheint nach meiner Kasuistik nicht gerechtfertigt.

Den schließlichen Ausgang der Krankheit in den einzelnen Infektionsgruppen soll Tabelle XII illustrieren.

Tabelle XII.

Art der Infektion	Heilung	Besserung	Tod	
A	21 No. 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 28, 29, 34, 36, 42, 44, 47, 61, 62, 65, 66, 70, 71, 75	2 No. 64, 80	2 No. 74, 83	25
B	6 No. 12, 25, 31, 48, 49, 60	1 No. 76	4 No. 56, 68, 69, 81	11
C	15 No. 9, 14, 21, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 45, 53, 54, 55, 57, 59	1 No. 19	5 No. 38, 39, 43, 72, 82	21
D	14 Gebissene: No. 10, 23, 24, 26, 27, 41, 46, 50, 63, 78 Nicht Gebissene: No. 10, 51, 52, 73, 84	—	3 Gebissene: No. 58, 79 Nicht Gebissene: No. 67	17
E	4 No. 1, 3, 22, 77	1 No. 2	5 No. 4, 5, 6, 7, 8	10
	60	5	19	84

Wir sehen eine sehr ungleiche Mortalität bei den einzelnen Infektionsgruppen, und es ist gewiß auffallend, daß die von nachgewiesenermaßen tollwütigen Tieren Gebissenen, Gruppe A, und die von nicht tollwütigen Tieren oder die überhaupt nicht Gebissenen, Gruppe D, die geringste Mortalität haben. Stellt man aber die Gebissenen der Gruppen A, B, C denen der Gruppe D gegenüber, so ist kein sonderlicher Unterschied mehr nachweisbar, 19,3 Proz. gegen 17,6 Proz.

Von den 6 nicht Gebissenen, die alle schwere Lähmungen bekommen haben, ist nur einer, ein Trinker, gestorben.

Zusammenfassung: Die Prognose ist in jedem Fall unsicher, speziell bei den Paraplegieen nicht günstig, bei den aufsteigenden Lähmungen schlecht.

Die Gesamtsterblichkeit beträgt 22,6 Proz.

Von den 19 Verstorbenen sind 12 obduziert. Siehe die folgende Tabelle.

Tabelle XIII.

A	B	C	D	E
1 No. 83	1 No. 81	4 No. 38, 39, 72, 82	1 No. 58	5 No. 4, 5, 6, 7, 8

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In Fall 39 wurde eine Tuberkulose verschiedener Organe, Cystopyelitis, gefunden.

In Fall 58 lautete die pathologisch-anatomische Diagnose Pneumokokken-Meningomyelitis.

In allen übrigen Fällen ist starke Hyperämie des Zentralnervensystems und hochgradige Myelitis mit Zerstörung der weißen Substanz des Rückenmarks, besonders in der Lendenanschwellung vermerkt. Letztere soll bei der echten Lyssa fehlen. Genauer studiert sind die mikroskopischen Veränderungen des Rückenmarks, nur bei Fall 72 von Mironescu in Bukarest, Fall 81 von Koch in Berlin.

Als wichtigstes Ergebnis wird von beiden Untersuchern eine kleinzellige Infiltration um die Gefäße, Schwellung der Nervenfasern mit Zerstörung der Achsenzylinder in der weißen Substanz, Schwund der Nervenzellen in der grauen Substanz angegeben.

Negri-Körperchen haben sich weder in diesen beiden Fällen, noch im Fall 83, der noch darauf hin untersucht ist, nachweisen lassen, dagegen hat Mironescu die van Gehuchtenschen Gebilde, das sind kleinste Körnchen in den Ganglienzellen, gefunden.

Auch der pathologisch-anatomische Befund in der A-, B-, C-Gruppe ist, wie ja auch zu erwarten war, der gleiche.

Ueber die Pathogenese äußert sich Mironescu[1]) dahin, daß als primär Zirkulationsstörungen anzunehmen seien, welche zu den weiteren Veränderungen des Nervensystems hauptsächlich im Rückenmark führen.

Koch[2]) sieht in den pathologischen Veränderungen des Rückenmarks eine spezifische Schädigung durch die Wuterreger. Er meint, das Rückenmark stellt gleichsam einen lebendigen Nährboden für sie dar. Hier werden zuerst die am wenigsten widerstandsfähigen großen Ganglienzellen der Vorderhörner des Lenden- und Halsmarkes zerstört daher zuerst die Spinalsymptome auftreten. Erst wenn auch die großen Ganglienzellen zerstört werden, entsteht typische Lyssa. Das Lendenmark erscheint Koch wie bei anderen Infektionskrankheiten, so auch bei Lyssa als ein locus minoris resistentiae; deshalb seien auch hier die schwersten Veränderungen.

Zusammenfassung: Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Myelitis, hauptsächlich des Lendenmarks mit Zerstörung der weißen Substanz. Negri-Körperchen sind bei den Verstorbenen bisher nicht gefunden worden.

Ich übergehe damit das Krankheitsbild, das für die Zwecke der Arbeit wohl genügend skizziert ist.

Es wären nun der Einfluß der Impfmethodik auf Entstehung und Verlauf der Lähmungen zu betrachten.

Bedauerlicherweise fand ich auch die Methode der Wutschutzbehandlung, die ja jetzt in den einzelnen Instituten so verschieden gehandhabt und immer noch abgeändert wird, in meinen Krankengeschichten nicht regelmäßig und auch dann noch lückenhaft angegeben.

Angewandt sind folgende Methoden:

---

1) l. c.

2) Koch, Ueber abortive Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 64. 1909.) — Zur Kenntnis atypischer Tollwutfälle. (Ebenda. Bd. 67. 1910.) — Ueber die Entstehung der akuten Paraplegie nach Lyssainfektion. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 65. 1912.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1) Die klassische Methode Pasteurs } . . . . . bei 59
2) ihre Modifikationen }
3) die Methode von Puscariu . . . . . „ 10
4) die Methode von Babes (rumänische Methode) „ 5
5) die Methode von Högyes . . . . . „ 2
6) die Methode von Ferrán . . . . . „ 8.

Die nächste Tabelle bringt die Verteilung der auf die einzelnen Methoden fallenden Todesfälle.

Tabelle XIV.

	A	B	C	D	E	
Klassische Methode Pasteurs		1	1			2
Modifizierte Methode Pasteurs	1	4	2	1		8
Methode von Puscariu						0
„ „ Babes	2		2			4
„ „ Högyes						0
„ „ Ferrán					5	5
	3	5	5	1	5	19

Prozentual haben sich die meisten Todesfälle nach der Methode von Babes und Ferrán ereignet, gar keine bei der Methode von Puscariu und Högyes.

Ich will mit Rücksicht auf ihre Bedeutung die einzelnen Methoden der Tollwutschutzimpfung ganz kurz angeben, zumal sie den meisten der Leser doch nicht so geläufig sein werden.

Klassische Methode Pasteurs.

Rückenmark eines nach subduraler Infektion mit Virus fixe typisch erkrankten und 24 Stunden vor dem zu erwartenden Ende getöteten Kaninchens wird 2—14 Tage über Aetzkali bei 20° C im Dunkeln getrocknet.

Dosis: 1 cm des getrockneten Rückenmarkes wird in 5 ccm steriler Bouillon oder 0,8-proz. steriler Kochsalzlösung verrieben und täglich subkutan zu beiden Seiten des Nabels eingespritzt. Beginn mit 14-tägigem, Ende mit 2-tägigem Mark.

Dauer bei der leichten Kur 14 Tage, bei der verstärkten Kur 21 Tage.

Ergebnis: 32045 mit 6 Lähmungen.

Modifizierte Pasteursche Methode.

Die sogenannte klassische Methode ist außerhalb Frankreichs bald verlassen, um die Erkrankungen mit kurzer wie mit langer Inkubationsdauer zu verhüten und die Behandlungsdauer zu kürzen. Weil sich frischeres Mark subkutan in diesen Dosen nicht virulent gezeigt hatte, begann man mit frischeren Marken in der Hoffnung, die Kur erfolgreicher zu gestalten. In Deutschland war besonders Marx[1]) für die Unschädlichkeit frischen Virus fixe bei subkutaner Injektion eingetreten. Nitsch[2]) und Toepfer[3]) glaubten, an ihrem eigenen Körper den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme erbracht zu haben. Es seien

1) l. c.
2) Nitsch, Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfung gegen Tollwut. (Wien. klin. Wochenschr. Bd. 17. 1904.)
3) Töpfer, Bericht über Tätigkeit der Wutschutzabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten in Berlin vom 1. 1. 1905 bis 31. 3. 1906. (Klin. Jahrb. Bd. 18. 1908.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:48 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hier die in der Wutschutzabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten Robert Koch in Berlin im Laufe der Jahre getroffenen Abänderungen chronologisch angeführt.

Die Wutschutzabteilung ist am 28. Juli 1898 eröffnet worden.

Art der Behandlung.

I. 28. 7. 1898 bis 28. 9. 1899: Beginn mit 12-tägigem, Ende mit 3-tägigem Mark. Dauer 21 Tage.

II. 29. 9. 1899 bis 20. 8. 1901: Beginn mit 8-tägigem, Ende mit 2-tägigem Mark. Dauer 21 Tage.

III. 21. 8. 1901 bis 8. 3. 1902: Das leichte Schema wird dahin abgeändert, daß bereits am 12. Tage 2-tägiges Mark gegeben und die Kur auf 16 Tage abgekürzt wird.

IV. 9. 3. 1902 bis 1904: Das leichte Schema wird, nachdem 1 Patient 103 Tage und 1 Patient 26 Tage nach beendeter Kur an Tollwut erkrankt waren, prinzipiell verlassen und für schwere wie leichte Fälle nur 1 Schema beibehalten. Bei schweren Fällen Wiederholung der Kur 1 Monat nach Beendigung der ersten, weil 4 erst sehr spät nach beendeter Behandlung aufgetretene Todesfälle vorgekommen waren. Beginn mit 8-tägigem Mark, Ende mit 2-tägigem. Bereits am 8. Behandlungstage wird 2-tägiges Mark eingespritzt. Dosis: 3 ccm Bouillonemulsion. Dauer: 21 Tage.

V. Periode 1904: Behandlungsschema auf 1-tägiges Mark verstärkt, weil trotz der Impfung immer noch Todesfälle vorkommen.

VI. Periode 1905: Behandlungsschema wird weiter verstärkt, indem mit 4-tägigem Mark begonnen und bereits am 4. Tage 1-tägiges Mark gegeben wird.

VII. Periode 1. 4. 1906 wird bei Leuten, welche erst sehr spät in die Behandlung kommen, mit 3-tägigem Mark begonnen und am 3. Tage bereits 1-tägiges Mark eingespritzt.

Am 28. 7. 1906 wurde in Breslau eine Wutschutzabteilung eröffnet, die das gleiche Schema angewendet hat.

1907 ereignen sich die ersten Paraplegien in Breslau!

VIII. Periode 1910: Es wird allgemein mit 3-tägigem Mark begonnen. Das Behandlungsschema ist folgendes:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	Behandlungstag
3	2	1	1	3	2	1	1	3	2	1	1	3	2	1	1	3	2	1	1	1	-tägiges Mark

Dosis 2 ccm Markemulsion (1:5 steriler physiologischer Kochsalzlösung) 1mal täglich subkutan unter die Bauchhaut Kindern wie Erwachsenen jedem mit seiner nur für ihn allein benutzten, jedesmal vor der Injektion frisch sterilisierten Spritze gespritzt.

Statistisches Ergebnis für Berlin und Breslau.

I.—VI. Periode.							
1898—3. 1. 1906	2896	Behandelte	mit 0	Lähmungen	und	21	Todesfällen (abs. Mortalität)
VII. Periode.							
1. 4. 1906—3. 9. 1909	1490	„	„ 2	„	„	7	Todesfällen (abs. Mortalität)
VIII. Periode.	819	„	„ 3	„	„	5	„ (abs. Mortalität)
	5205	Behandelte	mit 5	Lähmungen	und	33	Todesfällen

Die Methode von Puscariu (Jassy).

(Nach brieflicher Mitteilung.)

Das Hirn eines an künstlichem Virus fixe verendeten Kaninchens wird mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung in sterilem Mörser verrieben, durch ein feines Drahtnetz geseiht, in Eprouvetten verteilt und 15 Minuten in einem besonders konstruierten Wasserbad für jeden Behandlungstag auf eine verschiedene Temperatur erwärmt.

I. Periode: Vom 1. 8. 1891 bis 5. 2. 1896 sind Gebissene in Jassy nach der Pasteurschen Methode mit Babesscher Modifikation behandelt. Resultat auf 631 Behandelte 7 Todesfälle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. Periode: Am 5. 2 1896 führte Puscariu seine Methode der Abschwächung durch Erwärmung ein. Bis 1901 wurden die Emulsionen, in Wärmeabstufungen 80—45° C, Dosis 2—3 g täglich 2 Injektionen, angewendet. Behandlungsdauer 12—21 Tage. Statistisches Ergebnis: 2613 Behandelte mit 10 Lähmungen und 12 Todesfällen an Wut.

III. Periode: Ende 1907 wurde ein weniger intensives Behandlungsschema eingeführt, indem die stärker erwärmten (80—70° C) Emulsionen weggelassen wurden und nur 1mal täglich gespritzt wurde. Alles Nähere ergibt das Schema. Statistisches Ergebnis: 2214 Behandelte, keine Lähmungen, kein Todesfall.

Wie mir Herr Professor Puscariu am 2. 2. 1912 mitteilte, sind nach dem letzten Schema bereits über 3000 ohne Nachteil mit bestem Erfolg behandelt.

Jetziges Behandlungsschema in Jassy.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	Tag	
Leichte Fälle	65°	60°	55°	65°	60°	55°	50°	45°						normales	Mark
Mittelschwere Fälle	65°	60°	53°	36°	60°	55°	50°	60°	55°	50°	45°			"	"
Sehr schwere Fälle	65°	60°	55°	50°	60°	55°	50°	45°	60°	55°	50°	43°	Virus fixe	"	"

Dosis in den ersten Serien 3 ccm, in den letzten 5 ccm einmal täglich.

Die Methode von Babes (rumänische Methode) ist eine Kombination der Methode Puscarius und Pasteurs. Dauer der Kur 15 Tage. Resultat: 6525 Behandelte mit 8 Lähmungen[1]).

Die Methode von Högyes (Dilutionsmethode).

Das Gehirn eines mit Virus fixe subdural infizierten, an Wut erkrankten, frisch getöteten Kaninchens wird mit 100 Teilen 0,7-proz. steriler Kochsalzlösung verrieben. Diese Stammlösung und Verdünnungen 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000 werden injiziert.

Dosis $^1/_2$—4 ccm = 0,001—0,04 g Mark.

Näheres ergibt das folgende Schema:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Tag
0,001	0,002	0,003	0,004		0,005		0,0075		0,01	Schema I. Leichte Fälle, Kinder
0,002	0,003	0,004	0,006		0,005		0,01		0,015	Schema II. Mittelschwere Fälle
0,002	0,004	0,006	0,008		0,01		0,015		0,02	Schema III. Sehr schwere Fälle

11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	Tag
	0,015		0,02			0,025				0,03	Schema I. Leichte Fälle, Kinder
	0,02		0,025			0,03				0,035	Schema II. Mittelschwere Fälle
	0,025		0,03			0,035				0,04	Schema III. Sehr schwere Fälle

Die Dilutionsmethode von Högyes wird in Budapest seit 1890 angewandt.

Das statistische Ergebnis ist:

45 477 Behandelte mit 2 Lähmungen und 131 Todesfällen.

1) Babes, Note sur les causes des paraplegies au cours du traitement antirabique. (Compt. rend. T. 65. 1908.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In Weltewreden[1]) hat man bis 1906 mit der verstärkten Methode Pasteurs, von da ab mit der Dilutionsmethode von Högyes behandelt.

Statistisches Ergebnis:

1379 Europäer	mit 10 Fällen	von Lähmungen	= 1 : 138
2073 Insulaner	„ 1 Fall	„ Lähmung	= 1 : 2073
3452	11 Fälle		1 : 314

Nach Högyes Behandelte:

751 Europäer	mit 1 Fall	von Lähmung	= 1 : 751
2189 Insulaner	„ 0 „	„ „	
2940	1 Fall		1 : 2940

Wir ersehen hieraus, daß eine erhöhte Disposition zur Erkrankung bei den Europäern besteht.

Auch in Madrid[2]) wird die Methode von Högyes benutzt: Resultat 3000 Behandelte, keine Lähmung.

Die Methode von Ferrán[3]).

0,8 g frisches Gehirn eines an künstlicher Virus fixe-Infektion gestorbenen Kaninchens werden mit 2 g sterilem Sand in sterilem Porzellanmörser zu einer möglichst homogenen Masse verrieben. Dann werden tropfenweise unter ständigem Reiben 8 ccm einer Hg-Salzlösung zugesetzt, $^1/_2$ Stunde sedimentiert.

Dosis 6 ccm täglich.

Behandlungsdauer 5 Tage. Erfolg Mortalität: 2—4 Prom.

Nähere statistische Angaben kann ich leider nicht machen, doch fallen die 5 Fälle Bareggis der obigen neuen Methode nicht zur Last.

Fassen wir kurz zusammen:

I. Klassische Methode Pasteur:

32 045 in Paris } Geimpfte mit 6 Lähmungen = 1 : 5446.
631 „ Jassy }

II. Modifizierte Methode Pasteurs:

5205 in Berlin } Geimpfte mit { 5 } = 16 Lähmungen = 1 : 541.
3452 „ Weltevreden } { 11 }

III. Methode von Puscariu:

4827 in Jassy Geimpfte mit 10 Lähmungen = 1 . 482.

IV. Methode von Högyes:

45 477 in Budapest Geimpfte mit 2 Lähmungen }
2 940 „ Weltevreden „ „ 1 Lähmung } = 1 : 17 139.
3 000 „ Madrid „ „ 0 „ }

Der verschieden großen Grundzahlen wegen darf man nur I und IV, II und III miteinander vergleichen. Da ergibt sich, daß bei der Methode nach Högyes die Lähmungen dreimal seltener sind, während der Unterschied in der Häufigkeit der Lähmungen bei der modifizierten Methode Pasteurs und der Puscarius nur unbedeutend ist. Dabei muß jedoch betont werden, daß Puscariu mit seiner seit 1907 eingeführten Methode etwa 3000 ohne irgendwelche Gesundheitsstörung behandelt hat. Freilich muß man bei der Seltenheit der Lähmungen und den im Verhältnis dazu kleinen Zahlen Puscarius auch dem Zufall eine große Rolle zuerkennen.

Wenn danach für die Entstehung der Lähmungen die einzelnen Methoden anscheinend wenig verantwortlich zu machen sind, so könnte ja

1) Zitiert nach Borger, l. c.

2) Murillo, Ueber 3000 mit der Högyesschen Methode prophylaktisch behandelte Fälle von Lyssa. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912.)

3) Simon, Ueber die supra intensive Methode der Totwutschutzimpfung Ferráns. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 65. 1912.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Schutzimpfung für den weiteren Krankheitsverlauf von Einfluß gewesen sein.

61 sind während der Kur erkrankt, von 54 existieren Angaben über die Tollwutschutzimpfung während der Lähmungen.

Näheres ist aus Tabelle XIV ersichtlich.

Tabelle XV.

Die Schutzimpfung wurde	Art der Infektion					
	A	B	C	D	E	
fortgesetzt bei	4 No. 16, 29, 36, 42	3 No. 31, 48, 60	12 No. 14, 21, 30, 32, 33, 35, 37, 38 †, 39 †, 43 †, 45, 54	3 No. 50, 51, 52	1 No. 22	23
fortgesetzt und verstärkt bei	3 No. 11, 20, 47	—	1 No. 19	—	—	4
unterbrochen und später wieder aufgenommen bei	4 No. 28, 34, 44, 71	—	2 No. 9, 53	—	—	6
ausgesetzt am 1. Tage bei	4 No. 61, 70, 74 †, 75	2 No. 49, 81 †	4 No. 40, 55, 59, 72 †	5 No. 23, 24, 46, 67 †, 73	—	15
am 3. Krankheitstage bei	1 No. 15	—	1 No. 82 †	1 No. 78	—	3
am 4. Krankheitstage bei	—	—	—	1 No. 79 †	—	1
am 12. Krankheitstage bei	1 No. 80	—	—	—	—	1
am 13. Krankheitstage bei	1 No. 13	—	—	—	—	1
	17	5	20	10	1	54

Die Schutzimpfung ist genau bei einer Hälfte während der Erkrankung ruhig fortgeführt, bei anderen ausgesetzt worden, und der Erfolg! Von der ersten Hälfte sind 24 genesen und 3 gestorben, von der zweiten Hälfte sind 22 genesen und 5 gestorben. Ein nennenswerter Unterschied ist das nicht. Es ist also ziemlich belanglos gewesen, ob man die Einspritzungen unterbrochen hat oder nicht.

Auch das klinische Krankheitsbild der Lähmungen, das bei den einzelnen Schutzimpfungsmethoden beobachtet worden ist, läßt keine Unterschiede erkennen. Nur die 5 nach dem alten Ferránschen Verfahren behandelten Fälle Bareggis (No. 4—8) fallen durch die Gleichmäßigkeit der Schwere und des Ausganges auf.

Nach alledem gewinnt man den Eindruck, daß die Methodik der Schutzimpfung auf Entstehung und Verlauf der Lähmung nur von untergeordneter Bedeutung sein kann.

Zusammenfassung: Die Lähmungen sind bei allen Tollwutschutzimpfungsmethoden beobachtet worden, am seltensten bei der Dilutionsmethode von Högyes. Fortsetzung oder Unterbrechung der Kur hat den Krankheitsverlauf nicht merklich beeinflußt.

Für die Aetiologie kommen in erster Linie die Ergebnisse der experimentellen Pathologie in Betracht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ueberimpfungen von Hirn und Rückenmark der Verstorbenen auf Tiere (Kaninchen, Ratten, Hunde) sind in folgenden Fällen gemacht:

No. 4, 5, 6, 7, 8 von Bareggi in Mailand mit dem Erfolg, daß bereits in der 1. Passage die Kaninchen am 5.—6. Tage mit den Zeichen der „paralytischen Wut erkrankten, wie sie durch anhaltend verstärktes Virus hervorgerufen wird". Weitere Passagen sind anscheinend nicht angelegt. Anscheinend hat das Ergebnis der 1. Passage zur Diagnose Virus fixe-Wutinfektion genügt. Von welch weittragender Bedeutung diese Diagnose gewesen ist, zeigen die behördlichen Maßnahmen: Schließung des Instituts, Verbot der Ferránschen Schutzimpfung.

No. 39 von Borger in Weltewreden mit negativem Erfolg.

No. 72, 74, 82, 83 von Babes in Bukarest ebenfalls mit negativem Erfolg.

No. 81 von Koch in Berlin mit positivem Erfolg. Hier trat der Tod der Versuchstiere in der 3. Passage in der für Virus fixe-Wut typischen Zeit ein. Mit diesem Versuch glaubt Koch den Beweis erbracht zu haben, daß die Paraplegie des Patienten durch den Erreger der Wut verursacht worden ist und nimmt auch für die anderen von ihm veröffentlichten Fälle die gleiche Aetiologie an.

Ferner hat França in Lissabon mit Lumbalflüssigkeit einer D-Patientin, No. 79, 2 Kaninchen subdural mit Erfolg infiziert. Das eine Kaninchen zeigt 11 Tage später die ersten Krankheitssymptome und stirbt am 13. Krankheitstag. In der 2. und 3. Passage erkranken die Tiere bereits am 7. und starben am 9. Tage. Sein Ergebnis faßt França in die Worte zusammen: On voit par cette observation que cet homme a eu une myélite rabique produite par le traitement non seulement parce que le chien mordeur n'était pas enragé mais à cause de la période d'inoculation de la rage qui a été celle de la rage à firus fixe (p. 155).

Speichel ist nur einmal (Fall 18) mit negativem Erfolg verimpft, ebenso hat sich der Speichel 6 genesener Fälle von Lähmung bei intramuskulärer Verimpfung auf Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Ratten als avirulent erwiesen[1]).

Hier sind auch noch die Versuche Paltaufs[2]) zu erwähnen. P. sezierte 4 Leute, die während der Wutschutzbehandlung an interkurrenten Krankheiten 22—27 Tage nach dem Biß durch A-Hunde gestorben waren, und impfte mit deren Medulla oblongata 4 Kaninchen subdural. Die Kaninchen erkrankten 120—47—40—40 Tage später an Erscheinungen paralytischer Wut und starben. Die lange Inkubationsdauer führt Paltauf auf Abschwächung des Virus durch die Schutzimpfung zurück. Eine Weiterimpfung gelang aber nur 1mal. In drei weiteren Fällen, die erst längere Zeit nach Beendigung der antirabischen Kur an interkurrenten Krankheiten gestorben waren, mißlang der Tierversuch. P. schließt aus seinen Tierversuchen, daß der Mensch gewöhnlich eine latente Lyssainfektion durchmacht oder, wie Remlinger sagt, daß das Virus à l'état de vie latente selbst jahrelang lebensfähig bleibt. Durch die Behandlung wird das Virus abgeschwächt, daher die lange Inkubationsdauer in den ersten 4 Fällen, oder zerstört, wenn die Tollwutschutzimpfung zu Ende geführt wird,

1) Babes, In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 65. 1910.)

2) Paltauf, Zur Pathologie der Wutkrankheit beim Menschen. (Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22. 1909.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daher der negative Impferfolg in den 3 letzten Fällen. Die latente Infektion erklärt nach P. auch die späten Erkrankungen, die gewöhnlich durch irgendeine Schädigung ausgelöst werden.

Die Ergebnisse Kochs, Franças wie Paltaufs bedürfen noch weiterer Bestätigung. Zweifellos haben sie erst Licht in die dunkle Aetiologie dieser Lähmungen gebracht, wenn auch eine Einigung der auseinandergehenden Ansichten über die Aetiologie dieser eigenartigen Erkrankungen durch die verschiedenen Ergebnisse erst recht in weite Ferne gerückt zu sein scheint. Sie sind aber wohl die richtigen Wegweiser.

Schon Pasteur hat diese Lähmungen gekannt und in ihnen teils eine Heilwirkung der Schutzimpfung bei ausgebrochener paralytischer Wut, teils Hysterie gesehen. Er nannte die Krankheit fausse rage. Abgesehen davon, daß Pasteur bis an sein Lebensende fest von der Avirulenz und völligen Unschädlichkeit seiner Methode überzeugt gewesen ist, mögen ihn wohl auch noch negative Impfversuche mit Hirn und Rückenmark an solchen Lähmungen Verstorbener in seiner Meinung befestigt haben; hat er doch selbst Duclaux, wie anfangs erwähnt, Tierversuche als sicherstes Differentialdiagnostikum angegeben. Seinen Standpunkt kennzeichnet sehr treffend auch folgende Episode.

Als Sabarthez seinen Fall (No. 10) in Behandlung bekam, telegraphierte er das Krankheitsbild an Pasteur und bekam zur Antwort: Issue fatale inévitable; faites injections de morphine. Auf ein zweites Telegramm von Sabarthez, in dem er die unerwartet eingetretene Besserung des Patienten und die inzwischen festgestellte völlige Gesundheit des beißenden Tieres mitteilte, drahtete Pasteur: Espérez encore peut-être hystérie et non rage und schrieb an Sabarthez: Vous vous trompez en accusant les inoculations si le malade meurt ce que je ne crois pas, parce que les accidents ne me paraissent pas rabiques. Etudions ces accidents de peu près et voyons s'ils sont réellement justificiables de l'hystérie (p. 1312).

Zu Pasteurs Anschauungen bekennen sich Lavéran, Ivo-Novi, de Daddi, Zaccaria, Roux, Brouardel, Chailloud, Krajuschkin, Brault, Calabrese.

Aber bald nach Einführung der Tollwutschutzimpfung, schon im Jahre 1887, trat Babes[1]) mit einer anderen Lehre auf. Er sah in diesen Vorkommnissen eine Impfschädigung, speziell eine Toxinwirkung des verwendeten Markes, und suchte durch Modifikationen des Behandlungsschemas diese Lähmungen auszuschalten. Auch in Frankreich gewann diese Lehre bald Anhänger. Wie schroff sie aber noch im Jahre 1897 von der Mehrzahl der Franzosen abgelehnt worden ist, zeigt folgendes Vorkommnis:

In einer Aprilsitzung der Pariser medizinischen Akademie 1897 stellte Rendu Fall 16 der Kasuistik vor. Bei Besprechung der Aetiologie drückte er sich vorsichtig dahin aus, daß er den Eindruck gehabt hätte, als ob es sich um Toxinwirkung des Impfmarkes bei einem gesundheitlich geschwächten Menschen handle. Rendu wurde darauf hin von den anwesenden Autoritäten damaliger Zeit Lavéran, Roux, Brouardel, Grancher heftig angegriffen. Letzterer, auf dessen Rat hin einst Pasteur seine Entdeckung auf gebissene Menschen anwandte,

1) Babes, Ueber Wuttoxine. (Intern. Beitr. z. inn. Med., E. v. Leyden gewidmet. Bd. 1. 1902.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schloß seine Ausführungen mit den Worten: „Cette explication n'est pas digne de l'autorité légitime qui s'attache à son nom" p. 735. Die Annahme einer Toxinwirkung ist weitverbreitet, weil durch Tierexperiment Toxine im avirulenten Impfstoff nachgewiesen werden konnten[1]). Zu dieser Lehre bekennen sich von den angeführten Autoren Gouzales, Bareggi, Sabarthez, Rendu, Darkschewitz, Puscariu, Remlinger, Orlowski, Nedrigailoff, Nitsch, v. Imredy, Heymann u. a.

Besonders durch die Arbeiten Claudio Fermis[2]), der eine verschiedene und zeitig wechselnde Giftigkeit des Impfstoffes der einzelnen Tollwutschutzimpfungsinstitute einwandfrei feststellte, fand die Annahme einer Toxinwirkung eine weitere Stütze.

Pasteurs Gegner sahen, wie eingangs ja erwähnt, in den Lähmungen eine Infektion mit Virus fixe, man nannte die Krankheit deshalb auch rage du laboratoire, Kaninchenlyssa, Impflyssa. Bareggis zwar nicht allseitig anerkannten Impferfolge mit Hirn und Rückenmark seiner 5 verstorbenen Patienten und Franças geglückte Erzeugung von Virus fixe-Wut mit der Lumbalflüssigkeit seiner Patientin (Fall 79) werden als experimenteller Beweis für die Richtigkeit der Ansicht betrachtet. Auffallend bleibt dem experimentellen Ergebnis Franças gegenüber, daß in den nun verflossenen 25 Jahren Pasteurscher Schutzimpfung noch nie ein Fall von Kaninchenlyssa bei dem zahlreichen Laboratoriumspersonal bekannt geworden ist.

Auch an die Möglichkeit einer akzidentellen Infektion hat man gedacht, und die Pneumokokkenfunde im Fall 47 werden z. B. für diese Aetiologie angeführt. Wir müssen sie aber wohl jetzt, wo gewiß bei allen Instituten die Emulsion vor der Einspritzung auf Keimfreiheit kontrolliert wird, verneinen. In der Geschichte der Pasteur-Institute finden sich auch akzidentelle Infektionen und als größte Seltenheit verzeichnet. So ist unter den ersten 7000 Infektionen an der Berliner Wutschutzabteilung[3]) ein Bauchdeckenabszeß vorgekommen. In Warschau[4]) hat man einmal als Ursache eines scharlachähnlichen Ausschlags, der bei 22 von 40 Schutzgeimpften auftrat, nicht keimfreie Emulsion ermittelt. Im allgemeinen hat die Annahme einer akzidentellen Infektion nie viel Anhänger gehabt.

Natürlich hat man auch an Anaphylaxie[5]) gedacht, ohne Beweise dafür erbringen zu können. Folgender Fall könnte höchstens als anaphylaktischer Shock aufgefaßt werden:

Pasteur-Institut Bukarest.

Ein Bauer, der von einem tollwutverdächtigen Wolf gebissen ist, wird nach dem Schema von Babes mit erwärmter Markemulsion und

1) Heller u. Bertarelli, Beiträge zur Frage toxischer Substanzen durch Lyssavirus. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 36. 1904.)

2) Siehe Literaturverzeichnis.

3) Schüder, Berichte über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Kgl. Institut f. Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1902. (Klin. Jahrb. Bd. 7. 1904.)

4) Fermi, Méthodes des vaccinations et sérumvaccination appliquée à l'homme dans l'institut antirabique de Sassari. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910.)

5) Remlinger, Absence d'anaphylaxie au cours des injections sous-cutanée de virus rabique et de sérum antirabique. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1906.)

5) Babes, Ueber die Behandlung von 300 von wütenden Wölfen gebissenen Personen im Bukarester pathologisch-bakteriologischen Institut. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47, 1904.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

antirabischem Serum behandelt. Am 4. Behandlungstage bekommt er nach intravenöser Injektion von 10 ccm antirabischem Serum ein Coma. Nachdem er sich erholt hat, wird die Behandlung mit Emulsion und großen Toxindosen wieder aufgenommen.

Nach einigen Tagen stirbt der Bauer.

Zurzeit steht mit im Vordergrunde der Tollwutliteratur ein Streit zwischen Koch, Berlin und Babes, Bukarest über die Aetiologie dieser Lähmungen. Ersterer sieht in ihnen eine Infektion mit abgeschwächten Lyssaerregern, letzterer eine Toxinwirkung des verwendeten Impfmarkes. Die Frage ist so wichtig, daß ich etwas auf sie eingehen muß. Koch[1]) geht von dem Standpunkt aus, daß die Lyssa eine echte Wundinfektionskrankheit ist, deren Erreger, wie ihm die Versuche Paltaufs zeigen und wie Versuche Schimmelbuschs mit Milzbrandinfektion bei Ratten zu schließen erlauben, sehr bald in das Zentralnervensystem gelangen. Die Infektion kann nun ja nach der Disposition eine typische oder atypische oder gar keine Wut erzeugen. Er konnte durch Infektion mit Wuthirn bei Versuchstieren Lähmungen, wie sie beim Menschen während und nach der Tollwutschutzimpfung beschrieben sind, erzeugen, wenn auch die meisten eine typische Wut bekamen. Aus diesen vielfach sich bestätigenden Versuchen glaubt Koch auf den gleichen Vorgang beim gebissenen Menschen schließen zu dürfen.

Die Tatsache, daß das beißende Tier am Leben geblieben sei, ist Koch kein Beweis, daß nun für die Lähmungen nur die Impfung in Frage komme, denn er hat erlebt, daß mit Tollwut infizierte Hunde tödliche Tollwut durch Biß auf andere Hunde übertragen, ohne selbst zu erkranken. Deshalb verlangt Koch jetzt in jedem einzelnen Falle eine genaue Angabe, ob eine Lyssainfektion seitens des verletzenden Tieres mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Den Schlußstein seines Beweises glaubt Koch durch Fall 81 und die sich anschließenden gelungenen Uebertragungen der Tollwut mit dem erkrankten Lendenmark des Verstorbenen erbracht zu haben. Die lange Inkubationsdauer bei der 1. Passage ist ihm nur ein weiterer Beweis, daß diese Myelitiden durch abgeschwächtes Lyssagift entstehen und daher mit Recht als abortive oder atypische Wut bezeichnet werden können.

Gegen diese Anschauung ist Babes in zwei Arbeiten[2]) aufgetreten, in denen er an seiner alten Anschauung einer Toxinwirkung festhält. Seine Hauptgründe gegen Kochs Folgerungen sind eigene negative Tierversuche bei 3 tödlich verlaufenen Paraplegieen und die ungenügende Zahl von Passagen bei Kochs positiven Ueberimpfungen.

Den letzten Einwand kann man gelten lassen, aber gegen den ersteren ist zu erwidern, daß das negative Ergebnis bei Babes unter Berücksichtigung der Geschichte der Lyssa vielleicht an der Kaninchenart, vielleicht an der ungenügenden Zahl der Versuchstiere, an der ungeeigneten Art der Versuchstiere, Koch hat Kaninchen, Ratten und Hunde infiziert, und schließlich an der verschiedenen Technik gelegen hat.

---

1) l. c.

2) Babes, In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 65. 1910.) — Bemerkungen über atypische Wutfälle. (Ebenda. Bd. 69. 1911.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine Toxinwirkung der Markemulsionen ist wohl zuzugeben. So wird nach dem neusten Tätigkeitsbericht der Berliner Wutschutzabteilung sogar bei $^1/_3$ aller Behandelten, Kindern wie Erwachsenen, eine erythemartige Rötung an der Einstichstelle, die zwischen dem 8—12. Tage auftritt und nach einigen Tagen wieder verschwindet, beobachtet. Sie wird auch als Ueberempfindlichkeitsphänomen gedeutet und ist neuerdings zum Gegenstand einiger Veröffentlichungen gemacht worden[1]).

Es handelt sich aber nur um eine lokale schädliche Wirkung der Markemulsion. Da die erkrankten Hautstellen zum Bereich des Lumbalsegmentes gehören, ist die Annahme einer analogen Schädigung des Lumbalmarkes und der daraus resultierenden klinischen Erscheinungen nur zu natürlich.

Auch die leichten Facialisparesen und allgemeinen nervösen Störungen, welche Aerzte bei sich im Verlauf der Schutzimpfung beobachtet haben (Babes und Gibier), mögen noch als Toxinwirkung gelten. Gewiß ist auch bei der relativen Seltenheit dieser Lähmungen im Vergleich zu den typischen Lyssaerkrankungen während oder kurz nach der Schutzimpfung die Annahme einer Toxinwirkung zu verstehen. Die Ergebnisse der Tabellen VII und VIII, aus denen geschlossen werden kann, daß die Schutzimpfung den Ausbruch von Lähmungen wie typischer Lyssa beschleunigt, sollen hier nicht verschwiegen werden. Auch der bisher stets mißlungene Nachweis von Negri-Körperchen bei den Verstorbenen mag mit Recht als eine weitere Stütze betrachtet werden.

Trotzdem erscheint mir die Kochsche Erklärung der Lähmungen als eine leichte abortive Lyssa unter Würdigung aller in Betracht kommenden Momente als die natürlichste und einfachste.

Ich denke dabei besonders an meine Erfahrungen bei planmäßigen Untersuchungen von Truppen, die mit Ruhr, Paratyphus oder Diphtherie verseucht waren. Von der festgestellten Zahl der Infizierten ist immer nur ein Teil typisch, ein anderer Teil atypisch, der größte Teil überhaupt nicht erkrankt. Da nur 2—3 Proz. aller von tollwütigen Tieren gebissenen Menschen überhaupt an typischer Wut erkranken, müssen wir unter Berücksichtigung obiger Erfahrungen ganz gewiß mit einer viel größeren Anzahl latenter Infektionen und atypischer Erkrankungen rechnen.

Die durchschnittlich viel kürzere Inkubationsdauer dieser Myelitiden gegenüber typischer Lyssa scheint mir auch für die von Koch bevorzugte Aetiologie zu sprechen. Es ist sehr wohl möglich, daß der Wuterreger zuerst das Lendenmark angreift und deshalb auch zuerst die Infektion sich in Symptomen seitens des Rückenmarks äußert. Die inzwischen entstandenen Antikörper hindern den Erreger, im Gehirn seine verderbliche Wirkung zu entfalten.

Wie oft nun Straßenwut oder Passagewut die Ursache sein mag, läßt sich indirekt durch den Impferfolg mit dem Hirn des beißenden Tieres lösen. Es müßte möglichst jedes Gehirn an die Institute eingesandt werden. Wieviel Prozent meiner Fälle Impflyssa sind, läßt sich natürlich nicht angeben, es können wohl aber nicht gar zu viele sein, da sich ja die gleichen Lähmungen auch bei Anwendung der Originalmethode Pasteurs ereignet haben. Immerhin gibt zu denken,

1) Stimson, Local reaction in antirabic inoculations. (Journ. of med. Research. Vol. 23. 1910.) — Frugoni u. Gargiano, Eine eigentümliche Komplikation der Pasteurschen Schutzimpfung gegen Lyssa. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 48. 1911.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß z. B. in den deutschen Instituten die Lähmungen erst bei Verwendung frischerer Marke beobachtet worden sind.

Zusammenfassung: Die Aetiologie dieser Lähmungen ist nicht einheitlich; sie werden mit größter Wahrscheinlichkeit durch Straßenwut- wie Passagewutinfektion verursacht.

Hoffentlich wird in Zukunft jede, auch die leichteste bei der Tollwutschutzimpfung aufgetretene Lähmung genau beachtet, untersucht und auch in den Tätigkeitsberichten verzeichnet.

Zusammenfassung:

1) Die Lähmungen sind selten.

Häufigkeit des Vorkommens 0,48 Prom.

2) Die Lähmungen kommen alljährlich vor.

3) Die Erkrankung befällt meist erwachsene Männer.

Als Vorbedingung zur Erkrankung muß eine besondere Disposition angenommen werden.

4) Die Lähmungen ereignen sich bei Gebissenen wie nicht Gebissenen, die sich der Tollwutschutzimpfung unterzogen haben.

5) Die Inkubationsdauer ist kürzer als bei typischer Lyssa. Die meisten erkranken während der Kur, ein Viertel innerhalb 7 Tagen nach beendeter Kur.

6) Als Gelegenheitsursachen zur Erkrankung spielen Ueberanstrengungen und Abkühlungen eine Rolle.

7) Die Lähmungen treten auf als Facialislähmungen, Paresen und Paraplegieen der Beine mit Blasen- und Mastdarmstörung, aufsteigende Landrysche Spinalparalysen und als multiple Lähmungen. Sie verlaufen in $^2/_3$ der Fälle akut, in $^1/_3$ chronisch und befallen Gebissene wie nicht Gebissene.

8) Die Prognose ist in jedem Fall unsicher, speziell bei den Paraplegieen nicht günstig, bei den aufsteigenden Lähmungen schlecht.

Die Gesamtsterblichkeit beträgt 22,6 Proz.

9) Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Myelitis, hauptsächlich des Lendenmarkes, mit Zerstörung der weißen Substanz.

Negri-Körperchen sind bei den Verstorbenen bisher nicht gefunden worden.

10) Die Lähmungen sind bei allen Tollwutschutzimpfungsmethoden beobachtet worden, am seltensten bei der Dilutionsmethode von Högyes.

Fortsetzung oder Unterbrechung der Kur hat den Krankheitsverlauf nicht merklich beeinflußt.

11) Die Aetiologie dieser Lähmungen ist nicht einheitlich; sie werden mit größter Wahrscheinlichkeit durch Straßenwut, wie Virus fixe-Wutinfektion verursacht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Quellennachweis.

1887.

1) Gamaleia, Etudes sur la rage paralytique chez l'homme. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 1.)
2) Peter, Les vaccinations antirabiques. (Journ. de Micrographie.)
3) Lutaud, M. Pasteur et la rage.
4) v. Frisch, Die Behandlung der Wutkrankheit. Wien 1887.

1888.

5) Pasteur à Duclaux, Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 2.
6) Inauguration de l'Instit. Pasteur. (Ebenda Anhang.)
7) Gonzalez y Bolanger, Un caso de rabia paralitica producida par los inoculationes preventivos; curacion. (Gaz. med. catalon. Vol. 2.)

1889.

8) Bareggi, Sur cinque casi di rabbia paralitica (da laboratorio) nell'uomo. (Gaz. med. lombarda, p. 207—219.)

1890.

9) Gibier, Antirabic inoculation. Sensations experienced by inoculated persons. (The Journ. of Americ. med. Assoc. Vol. 15. p. 383.)

1891.

10) Lavéran, D'une forme attenuée de la rage observée pendant le cours du traitement par les inoculations préventives. (Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris. T. 8. p. 191—200.)
11) Sabarthez, Rage attenuée produit très probablement par les inoculations pasteuriennes. (Gaz. des hôpit. T. 64. p. 1311.

1892.

12) Novi et Poppi, La prima guarigione di un caso gravo di rabbia nell'uomo. (Bull. d. scienze med. di Bologna.)
13) Bordoni-Uffreduzzi, A proposito di un caso di guarigione di rabbia. (Riform. med.)

1894.

14) Murri, Sulla guaribilitá della rabbia paralitica. (Il Policlinico. p. 357.)

1895.

15) Bordoni-Uffreduzzi, Statistique de l'Institut municipale de Turin 1886—1894. De la guérison spontanée des formes de fausse rage chez les personnes soumises au traitement Pasteur. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 9. p. 772.)

1897.

16) Högyes, Lyssa. (Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Bd. 5. Abt. 1.)
17) Kraiouchkine, Sur l'effet des injection sous-cutanées du virus de la rage. Arch. d. scienc. Biolog. de St.-Pétersbourg. T. 5, p. 312.)
18) Rendu, Paralysie ascendante aigue survenue au cours du traitement antirabique. (Bull. et mém. de l'Acad. de méd. T. 37. 1897. p. 710—737.)
19) Roux, Ebenda.
20) Brouardel, Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. (Bull. et mém. de l'Acad. de méd. T. 37. 1897. p. 768—780.)
21) Ivo-Novi, La cura del Pasteur nell Instituto antirabico di Bologna. 1. 1. 1894—30. 6. 1897. (Bull. d. scienze med. di Bologna. Referat Remlinger.)
22) Calabrese, Contributo allo studio della rabbia paralitica nell'uomo. (La Riform. med. Vol. 3, p. 256; Referat: Remlinger.)
23) Brault, Paraplégie survenue au cours du traitement antirabique. (Bull. et mém. de l'Acad. de méd. T. 37. 1897.)

1898.

24) Darkschewitz, Zur Frage von den Lähmungserscheinungen bei Pasteurschen Impfungen. (Neurol. Centralbl. Bd. 17. p. 98—102.)

1900.

25) Marx, Bericht über die Tätigkeit der Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1898. (Klin. Jahrb. Bd. 7.)

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:49 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

26) Babes, Bemerkungen über die Beeinflussung der Hundswut durch Injektion von normaler Nervensubstanz und Toxine. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 27.)
27) Puscariu et Lebell, Compte rendu sur le traitement antirabique. 1. 8. 1891 à 1. 8. 1899. (Arch. d. scienc. méd. de Boucarest. p. 147—162.)
28) Babes, Le diagnostic rapide de la rage du chien mordeur. (La Presse méd. p. 202.)
29) Daddi, Sulla forme guaribili della rabbia sviluppata nell'uomo. (Riv. crit. di clin. med. Vol. 1. p. 465.)

1901.

30) Tonni, Compte rendu statistique de l'Institut antirabique du Caïre 1899—1901; nach Remlinger, Ann. Instit. Pasteur. 1905. p. 637.
31) Casper, Pathologie der Tollwut. (Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. Bd. 7.)

1902.

32) Babes, Ueber Wuttoxine. (Intern. Beitr. z. inn. Med., E. v. Leyden gewidmet. Bd. 1.)

1903.

33) Zaccario, Rendiconto della vaccinazione antirabbiche nel cinquennio 1898—1902. Pisa 1903; nach Remlinger, p. 631.)
34) Beck, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Kgl. Preuß. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1900. (Klin. Jahrb. Bd. 10.)
35) Kirchner, M., Ueber die Bißverletzungen von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preußen während der Jahre 1900 und 1901. (Klin. Jahrb. Bd. 10.)

1904.

36) Calabrese u. Russo, Rendiconto della vaccinazione antirabbiche nel 1901—1903. Napoli 1904.
37) Nitsch, Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Wutschutzimpfung gegen Tollwut. (Wien. klin. Wochenschr. Bd. 17.)
38) Heller u. Bertarelli, Beiträge zur Frage toxischer Substanzen durch Lyssavirus. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 36.)
39) Remlinger, Contribution à l'étude de la toxine rabique. Faits cliniques. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 56.)
40) Nordhoek u. Hoegt, La rage dans l'archipel malais et l'Institut de Weltewreden (Le Caducé. T. 4. p. 194.)
41) Babes, V., Ueber die Behandlung von 300 von wütenden Wölfen gebissenen Personen im Bukarester pathologisch-bakteriologischen Institut. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. p. 198.)
42) Marx, E., Lyssa-Immunität. (Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorgan. Bd. 4. T. 2.)
43) Heydenreich, Wirkliche Wutkrankheit oder angeimpfte, modifizierte Wut? (Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 41. p. 1002.)
44) Schüder, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilungen am Kgl. Preußischen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1902. (Klin. Jahrb. Bd. 12.)

1905.

45) — Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilungen am Kgl. Preußischen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1903. (Klin. Jahrb. Bd. 13.)
46) Remlinger, Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 19.)

1906.

47) Meinicke Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilungen am Kgl. Preußischen Institut für Infektionskrankh. zu Berlin im Jahre 1904. (Klin. Jahrb. Bd. 15.)
48) Nedrigailoff u. Ostrjanin, Zur Frage über die Gründe der Paralysen bei der Pasteurschen Tollwutschutzimpfung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 39. p. 731.)
49) Remlinger, Absence d'anaphylaxie au cours des injections sous-cutanées de virus rabique et de sérum antirabique. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 61.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1907.

50) Fermi, Bis zu welchem Schwächungsgrad des fixen Virus nach der Methode von Pasteur sind die Mäuse und Ratten noch empfindlich? (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43.)
51) Remlinger, Contribution à la pathogénie de la rage. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 62.)
52) Lentz, O., Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung und Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin, 1. 4. 1905—31. 3. 1906. (Klin. Jahrb. Bd. 18.)
53) Frosch, P., Lyssa. (Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorgan. Ergänzungsbd. 1.)
54) Nitsch, Bemerkungen über die Pasteursche Methode der Schutzimpfung gegen Tollwut. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43.)
55) Töpfer, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzimpfung des Instituts für Infektionskrankheiten, 1. 4. 1906 bis 31. 3. 1907. (Klin. Jahrb. Bd. 20.)

1908.

56) Kraus, R., Ueber Methoden der Schutzimpfung gegen Lyssa. (Kraus-Levaditi, Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch. Bd. 1.)
57) Müller, Ueber akute Paraplegien nach Wutschutzimpfungen. (Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 34.)
58) Pampoukis, Zur Frage der während oder nach der antirabischen Behandlung auftretenden Paralysen. (Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 34. p. 2076.)
59) Babes u. Mironescu, La paraplégie ascendante mortelle survenue après le traitement antirabique. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 66. 1908.)
60) Marinesco, Remarques sur la communication de M. v. Babes. La paraplégie ascendante mortelle après le traitement antirabique. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 66. 1908.)
61) Pfeilschmidt, Zur Kenntnis der Erkrankungen des Nervensystems bei Wutschutzimpfungen. (Neurol. Centralbl. Bd. 27. p. 1066.)
62) Babes, Note sur les causes des paraplégies au cours du traitement antirabique. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 66. p. 693.)
63) Babes, Ueber die Notwendigkeit der Abänderung des Pasteurschen Verfahrens der Wutbehandlung. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 58.)
64) Nedrigailoff, Die Methoden der Impfungen gegen die Tollwut in russischen und ausländischen Pasteur-Instituten. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 48.)

1909.

65) Lentz, O., Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Kgl. Preußischen Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin vom 1. 4. 1906 bis 31. 3. 1907. (Klin. Jahrb. Bd. 26.)
66) Krajuschkin, Ueber Immunisierung gegen Wut mittels normaler Hirnsubstanz. (Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 35. 1909.)
67) Kozewaloff, Zur Frage über die Struktur der sogenannten Passagewutkörperchen von Lentz. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 52.)
68) Doebert, Ueber die Tollwut bei Menschen und Tieren in Preußen während der Jahre 1902—1907. (Klin. Jahrb. Bd. 21.)
69) Heymann, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am hygienischen Institut der Universität Breslau, 1. 4. bis 31. 3. 1908. (Klin. Jahrb. Bd. 21.)
70) Jones, Probable spinal cord lesion following the Pasteur treatment. (The Journ. of the Amer. med. Assoc. Vol. 53; Refer. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 46. p. 381.)
71) v. Imrédy, Akute aszendierende Spinallähmung nach Wutschutzimpfung. (Pest. med. chirurg. Presse. 1909. No. 52. 1910. No. 1.)
72) Koch, Ueber abortive Tollwut. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 64.)
73) Paltauf, Zur Pathologie der Wutkrankheit beim Menschen. (Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22.)
74) Grocco, Un decennio du cura antirabbica nella clinica medica generale di Firenze 1899—1908. Prato 1909.

1910.

75) Athias, Le traitement antirabique à l'Institut Royal de bactériologie Camara Pestana. (Arch. do real Institt. Bactériol. Camara Pestana. T. 3.)
76) França, Du danger de l'emploi des moëlles plus virulentes dans le traitement de la rage. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55.)
77) Koch, Zur Kenntnis atypischer Wutfälle, mit Bemerkungen über den Mechanismus der Lyssainfektion. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 67.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

78) Nijland, Jaarsverslag van de Landskoepokinrichting en 15. Jaarsverslag van het Institut Pasteur te Weltewreden over 1909. (Geneeskund. Tijdschr. v. Neederlandsch-Indië.)
79) Fermi, Méthodes de vaccination et sérumvaccination appliquées à l'homme dans l'Institut antirabique de Sassari. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53.)
80) Stimson, Local reaction in antirabic inoculations. (Journ. of Med. Research. Vol. 23.)
81) Babes, In welchen Fällen ist man berechtigt, eine abortive Form der Wutkrankheit anzunehmen? (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 65.)
82) Pringsheim, Verbesserungsvorschläge in der Wutbehandlung. (Med. Klinik. Bd. 6. p. 2027.)
83) Ministerialblatt für die Medicinal- und medizinischen Unterrichtsangelegenheiten. 1910/11. 322.)

1911.

84) Babes, Bemerkungen über atypische Wutfälle. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69.)
85) Frugoni u. Gargiano, Eine eigentümliche Komplikation während der Pasteurschen Schutzimpfung gegen Lyssa. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 48. p. 254.)
86) Heymann, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am hygienischen Institut der Universität Breslau, 1. 4. 1909 bis 31. 3. 1910. (Klin. Jahrb. Bd. 24.)
87) — Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am hygienischen Institut der Universität Breslau, 1. 4. 1909 bis 31. 3. 1910. (Klin. Jahrb. Bd. 25.)
88) Viala, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur 1910. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 25.)
89) Borger, Paralysen voorkommende in het verloop eener antirabische Behandeling. (Geneeskund. Tijdschr. v. Neederlandsch-Indië. 1911.)
90) Kozewaloff, Die Mortalität und Inkubationsperiode bei Rabies des Menschen nach dem Material der Wutschutzstation zu Charkow, während der Jahre 1888—1908. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57.)
91) v. Székely, das Pasteur-Institut zu Budapest. (Intern. Hyg.-Ausstell. Dresden 1911.)
92) Kypke-Burchardi, Ueber den gegenwärtigen Stand der Diagnose und Bekämpfung der Lyssa. (Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswes. 3. Folg. Bd. 41.)

1912.

93) Prausnitz, Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am hygienischen Institut der Universität Breslau vom 1. 4. 1910 bis 31. 3. 1911. (Klin. Jahrb. Bd. 26.)
94) Koch, Jos., Ueber die Entstehung der akuten Periplegie nach Lyssainfektion. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 64.)
95) — Zusammenfassender Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Königlichen Institut für Infektionskrankheiten in der Zeit vom 1. 4. 1908 bis 31. 3. 1911. (Veröffentl. a. d. Geb. d. Medizinalverwalt. Bd. 1. Berlin 1912.)
96) Simon, Ueber die supraintensive Methode der Tollwutschutzimpfung Ferráns. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 65.)
97) Murillo, Ueber 3000 mit der Högyesschen Methode prophylaktisch behandelte Fälle von Lyssa. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 62.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber neue Färbeverfahren zur Darstellung granulierter Tuberkelbacillen.

[Aus dem Schlachthof-Laboratorium München.]

Von Dr. **T. Ishiwara,** München.

Die Frage über das Wesen der Strukturformen der Bakterien ist eine noch sehr umstrittene. Es würde in der Tat von großer Bedeutung sein, zu wissen, ob die Bakterien einen Kern enthalten oder nicht.

Fischer glaubt, daß die Bakterienzelle keinen Kern besitzt, und daß die färbbaren Granulationen, die man im Cytoplasma antreffen kann, einfach Produkte der Ernährung sind. Derselben Ansicht haben sich auch Migula, Massart und Hinze angeschlossen. Bei vergleichenden Beobachtungen zwischen Bakterien und Cyanophyceen hat Bütschli die Chromatingranula und den zentralen Teil der Zelle als das Aequivalent eines Kernes betrachtet und einen solchen in den Schwefelbakterien auch gefunden.

Marx und Woithe sehen die färbbaren Granulationen als Chromatin an, das im Cytoplasma verbreitet ist.

R. Koch fand bereits bei der Entdeckung der Tuberkelbacillen häufig stark glänzende Körperchen im ungefärbten Zelleibe; er fand fernerhin, daß die Tuberkelbacillen Farbstoffe nicht gleichmäßig aufnahmen, sondern ungefärbte Lücken zeigten. Er hielt deshalb die glänzenden Körperchen des ungefärbten Bacillus mit den Lücken des gefärbten für identisch und sprach sie ursprünglich als Sporen an. Auch P. Ehrlich beobachtete, daß sich die Tuberkelbacillen nicht gleichmäßig mit Farbstoff imbibierten; und stellte fest, daß gewissen Abschnitten des Bakterienleibs der Farbstoff schwerer als anderen durch die Säure entzogen wird. Nocard und Roux, Metschnikoff, Klein u. a. haben ebenfalls Körner in den Tuberkelbacillen beobachtet.

Durch Doppelfärbung konnten Babes und Czaplewski Körner nachweisen, die sich färberisch anders verhielten wie der übrige Zelleib. Beide stellten sie als rote Granula im blaugefärbten Zelleib dar, Babes durch Vorfärbung mit Anilinwasserfuchsin und intensiver Nachbehandlung mit Methylenblau, Czaplewski durch mehrstündige Färbung in heißem Karbolfuchsin, Entfärbung mit Natrumbisulfit und Nachfärbung mit Karbolmethylenblau.

In neuerer Zeit hat man den Körnern im Zellinhalt besondere Aufmerksamkeit zugewandt, seitdem Michaelidès und H. Much das Verhalten des Tuberkelbacillus bei der Gram-Färbung genauer untersucht haben. Much hat, wie bekannt, nachgewiesen, daß es eine granuläre Form des Tuberkulosevirus gibt, die nur bei Anwendung einer bestimmten Modifikation der Gramschen Methode im Präparat sichtbar wird.

Bei Anwendung der Muchschen Methode erscheinen die Bacillen fast ausnahmslos in Körnerreihen aufgelöst. Die einzelnen bläulich schwarzen Körner der Reihen sind entweder von rundlicher Form und unter sich gleich groß, oder es wechseln in demselben Bakterienleib kleine, rundliche Körner mit größeren, länglichen ab. Die zwischen ihnen liegenden Lücken sind entweder völlig farblos, oder sie sind andeutungsweise gefärbt, so daß man gerade noch erkennen kann, daß ein gemeinsamer Zellkörper mehrere hintereinander liegende Granula umschließt. Bei den kürzesten Stäbchen hat man den Eindruck, als ob der Farbstoff die ganze Zelle gleichmäßig imprägniert hätte. Ebenso erscheinen die Bacillen aus ganz jungen Kulturen in ihrer ganzen Ausdehnung gefärbt.

Granuläre Formen der Tuberkelbacillen werden auch durch eine Reihe weiterer Färbeverfahren zur Darstellung gebracht, jedoch erweist sich nach meinen Erfahrungen keine so vorteilhaft wie die Muchsche Färbemethode. Bei der Ehrlich-Kochschen Methode sieht man wohl gewisse granulierte Formen, aber wenn man hiermit eine Muchsche Gram-Färbung vergleicht, so ist zu erkennen, daß durch die Ehrlich-Kochsche Methode augenscheinlich weniger granulierte Formen und weniger Tuberkelbacillen gefärbt werden als durch die Muchsche Färbung.

Auch bei der Färbemethode von Hermann waren nach meinen Untersuchungen die meisten Granula sichtbar, jedoch fand ich weniger einzelstehende Granula als in den nach Much gefärbten Präparaten. Böhm hat bei der Untersuchung Ziehl-negativer Sputa mit der Hermannschen Methode Tuberkelbacillen gefunden, zudem nach Much noch sehr viele Granula entdeckt, während diese nach Hermann ungefärbt bleiben. Berka und Kayser halten nach ihren Befunden die Hermannsche Methode für besser, als die Ziehlsche; Berka sieht sogar einen Vorteil in ihrer schnelleren

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ausführbarkeit, da aber weniger Bacillen, besonders weniger Granula gefärbt werden, sieht auch Berka hierin einen Nachteil gegenüber der Muchschen Färbung. Immerhin dürfte dieselbe zu den besten Färbemethoden gerechnet werden.

Auch bei der Spenglerschen Methode findet man schön gefärbte Granula, aber sie waren nach meinen Untersuchungen niemals so zahlreich als bei der Muchschen Methode. Sie hat den Vorteil, daß die granulierten Formen auf dem blassen Grund gut zu erkennen sind und daß die Präparate niemals durch Niederschläge verunreinigt werden. Mit Much verglichen, hat sie den Vorteil der schnellen Färbung der Tuberkelbacillen, die rot gefärbt erscheinen, doch besteht ihr Nachteil darin, daß weniger Bacillen und Granula gefärbt werden. Kürzlich hat Kirchenstein eine Pikrinjodosmiummethode angegeben. Dieselbe ist jedoch ziemlich umständlich, und vergleichende Untersuchungen mit derselben lagen meines Wissens bislang nicht vor.

Ich selbst habe versucht, die Tuberkelbacillen auf die verschiedenartigste Weise zu färben, und habe hierbei schließlich das folgende Verfahren gefunden, mit welchem es gelingt, die granulierten Formen des Tuberkelbacillus besonders schön zur Darstellung zu bringen. Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

1) Färben mit Petrolätherwasserkarbolfuchsin 2 Minuten, unter wiederholtem Aufkochen.

2) 2 Sekunden langes Entfärben in 25-proz. Salpetersäure mit nachfolgendem Abspülen in 70-proz. Alkohol, bis das Präparat farblos erscheint.

3) Nachfärben mit gesättigter, wässeriger Methylenblaulösung.

Nach dem Färben, Entfärben und Nachfärben ist gut mit Wasser abzuspülen, um Farbstoffniederschläge zu vermeiden.

Das Petrolätherwasserkarbolfuchsin habe ich folgendermaßen hergestellt:

Man nimmt in ein Reagenzglas so viel Petroläther, daß seine Kuppe damit gefüllt ist, gießt $^3/_4$ des Reagenzglases mit destilliertem Wasser voll und schüttelt kräftig durch. Nach dem Durchschütteln filtriert man durch ein angefeuchtetes Filterpapier und fügt $^1/_4$ des Volumens Karbolfuchsin (100 ccm 5-proz. Karbolsäure, 10 ccm gesättigte alkoholische Fuchsinlösung) hinzu. Die Lösung ist ziemlich haltbar.

Wenn man mit meiner Methode die Tuberkuloseerreger färbt, bekommt man Bilder, in welchen die Stäbchen meistens granuliert sind. Sie bestehen in der Regel aus 2—8 Körnchen, die kettenartig aneinander gereiht sind. Der Abstand zwischen den einzelnen Körnchen der Reihe variiert. Oft weisen die Körnchen eines Stäbchenverbandes einen ungleichen Farbenton auf; während die einen dunkelrot sind, erscheinen die anderen heller. Ferner sieht man neben den granulierten Stäbchen auch einzeln liegende Granula. Nur selten sind die Stäbchen ohne sichtbare Granulation und in toto gleichmäßig gefärbt wie bei der Ziehlschen Färbung.

Was die spezifische Färbung der Tuberkelbacillen und die Bedeutung der granulären Formen anbelangt, so ist der Chemismus derselben trotz zahlreicher Untersuchungen noch nicht einwandfrei geklärt.

R. Koch entdeckte das färberische Verhalten der Tuberkelbacillen, die außer dem Eiweiß zum großen Teil aus einem Gemische von fettartigen Substanzen bestehen, welche letztere die Säurefestigkeit sowie die schwere Färbbarkeit mit den gewöhnlichen Farbstoffen bedingen. Seiner Meinung nach ist der Tuberkelbacillus von einer Hüllsubstanz umgeben, welche sich tinktoriell verschieden von der Inhaltsmasse verhält, und nach ihm ist diese Hüllsubstanz wachsartiger Natur, welche den Farbstoff in den Leib des Bacillus durchdringen läßt und ihn dann zurückhält, dagegen aber für Säuren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mehr oder weniger undurchdringlich ist. Ebenso nahm Ehrlich an, daß die Säurefestigkeit auf der Undurchlässigkeit der Hülle für Säure beruht. Ziehl hat jedoch nachgewiesen, daß die Salpetersäure in das Innere der Bacillen eindringt. Bienstock nimmt ebenfalls eine die Bacillen umschließende Fetthülle an, welche die Entfärbung der Bakterien verhindert. Unna glaubt, daß unter dem Einflusse von Beizen eine so feste Verbindung des Bacillenleibes mit dem Farbstoffe erfolgt, daß sich der Bacillus nachher schwer entfärben läßt.

Manche Forscher schreiben die Ursache der Säurefestigkeit der Tuberkelbacillen einem bestimmten fettartigen Stoffe zu, welche im Bakterienprotoplasma selbst enthalten ist. Die Tuberkelbacillen bestehen zu 40 Proz. aus diesen fettartigen Substanzen, welche charakteristisch für die Tuberkuloseerreger sind. Der erste, der auf diese Tatsache hinwies, war Hammerschlag. Durchschnittlich isolierte er 27 Proz. in Alkohol und Aether löslicher Substanzen aus den Bacillen. Bezüglich der Fettbestandteile in den Tuberkelbacillen haben weitere Forscher folgende Feststellung gemacht:

Baudran bestimmte die Menge an Fettsubstanzen in den Tuberkelbacillen zu 36 bis 44 Proz.

Nach Cantacucène gelingt die restlose Entfernung der fettähnlichen Bestandteile am besten mit Methylalkohol und Petroläther.

Auclair und Paris behandelten die im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Tuberkelbacillen mit Petroläther, Alkohol, Aether und Chloroform und gewannen so 33,8 Proz. der Bakterienmasse an fettähnlichen Körpern.

Deycke extrahierte mit salzsaurem Alkohol oder mit Benzoaldehyd ein Neutralfett, und erblickt in den freien Fettsäuren die eigentlichen Träger der Säurefestigkeit. Das Neutralfett ist an der Entstehung des eigentümlichen färberischen Verhaltens insofern beteiligt, als es dem Eindringen des Farbstoffs Widerstand entgegensetzt.

Krebs fand, daß die von ihm als Fett angesehenen extrahierten Stoffe die gleiche spezifische Färbbarkeit wie die unbehandelten Tuberkelbacillen gaben, während die von den Fettstoffen befreiten Bacillen die Säurefestigkeit eingebüßt hatten.

Bulloch und Macleod bekamen durch Behandlung der Wachsmasse mit Alkohol ein weißes, flockiges Pulver, das bei der Färbung mit Karbolfuchsin säurealkoholfest war, während die aus dem Wachs abgeschiedenen Fettsäuren diese Eigenschaft vermissen ließen. Somit stimmen die meisten Beobachter darin überein, daß die wachsähnlichen Bestandteile der Tuberkelbacillenleiber für ihre färberischen Eigentümlichkeiten verantwortlich zu machen sind. Aber auch noch verschiedene andere Bestandteile der Tuberkelbacillen hängen mit der spezifischen Färbbarkeit zusammen. So sahen Auclair und Paris die Säurealkoholfestigkeit der Bacillenleiber auch nach Entfernung der Fettstoffe fortbestehen. Sie sind daher der Meinung, daß die Säurefestigkeit nicht von einem einzelnen Bestandtteil abhängt, sondern sowohl dem Wachs wie den Proteinen und der Cellulose, allerdings in verschiedenen Graden, zukommt. Die Ursache hierfür sehen sie in der chemischen Zusammensetzung dieser Substanzen und dann in dem Umstande, daß sie sich in einem Zustande außerordentlicher Dichtigkeit im Bacillenkörper befinden. Deshalb sollen sowohl Farbstoffe wie Entfärbungsmittel so schwer eindringen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn ich daher auf Grund der vorstehenden Befunde die Wirkung der von mir verwendeten Färbverfahren erklären soll, so komme ich zu folgenden Schlußfolgerungen:

Die Fetthülle der Bacillen wird durch den Petroläther für Farbstoffe durchlässig gemacht, und hierdurch werden die granulären Formen der Tuberkelbacillen besonders deutlich kenntlich. Wenn man das strukturelle Verhältnis der Tuberkuloseerreger hinsichtlich des Vorhandenseins granulierter Formen nachweisen will, so empfiehlt sich die vorgenannte Färbung.

Zum Schlusse sei mir gestattet, Herrn Dr. M. Müller, Leiter des Laboratoriums des Münchener Schlachthofes, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für den stets bereitwilligen Rat meinen innigsten Dank auszusprechen.

Nachtrag bei der Korrektur:

Vermittelst einer modifizierten Gram-Färbung unter Zuhilfenahme von Petrolätherwasser-Karbolgentianaviolett ist es mir weiterhin auch gelungen, die Muchschen Granula und granulären Formen des Tuberkelbacillus leicht und schnell zur Darstellung zu bringen. Das Verfahren, über welches bereits eingehender in der Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene berichtet worden ist, gestaltet sich folgendermaßen:

1) Aufkochen über der Flamme mit einer Lösung von Petrolätherwasser-Karbolgentianaviolett ($^1/_4$ Karbolgentianaviolettlösung auf $^3/_4$ Petrolätherwasser);
2) fünf Minuten lange Einwirkung von Jodjodkaliumlösung;
3) zehn Sekunden langes Entfärben in 3-proz. Salzsäure;
4) Abspülen in Azetonalkohol āā, bis kein Farbstoff mehr abfließt;
5) Gegenfärbung mit 2-proz. Safraninwasserlösung.

Literatur.

Aronson, Berlin. klin. Wochenschr. 1898.
—, ebenda. 1910.
Betegh, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 47. 1908.
—, ebenda. Bd. 49. 1909.
Bittrolf u. Momose, Dtsche med. Wochenschr. 1912.
Deycke, München. med. Wochenschr. 1910.
Ehrlich, Dtsche med. Wochenschr. 1882.
Fischer Vorlesung über Bakterien. Jena 1897.
Gasis, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 50. 1909.
Hammerschlag, Centralbl. f. klin. Med. 1891.
Hofmann, Wien. klin. Wochenschr. 1894.
Helbing, Dtsche med. Wochenschr. 1900.
Ishiwara, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. Jahrg. 23. 1912. Heft 5.
Koch, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. 1884.
—, Dtsche med. Wochenschr. 1897.
Klebs, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 20. 1896.
Kresling, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 30. 1901.
Kossel, Handbuch d. pathog. Mikroorganismen. 1912.
Kirchenstein, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912.
Metschnikoff, Virchows Arch. Bd. 113. 1888.
Michaelidès, Beitr. z. Klinik. d. Tuberkulose. Bd. 8. 1907.
Much, ebenda. 1907.
—, Berlin. klin. Wochenschr. 1908.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ruppe, Ztschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26. 1898.
—, Beitr. z. experim. Therapie. 1900.
Rosenblat, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. 1911.
Spengler, Dtsche med. Wochenschr. 1907.
Schultz, Dtsche med. Wochenschr. 1909.
Spengler, Ztschr. f. Hyg. Bd. 49. 1905.
Wirths, München. med. Wochenschr. 1908.
Weihrauch, Ztschr. f. Tuberkulose. 1909.
Weiss, Berlin. klin. Wochenschr. 1909.
Ziehl, Dtsche med. Wochenschr. 1882.

Nachdruck verboten.

Ein Beitrag zur Technik der Gewinnung von Schweinerotlauf- und Milzbrandheilseris.

[Aus dem Bakteriologischen Institut zu Smolensk.]

Von **B. Patzewitsch** und **M. Isabolinsky.**

Das Streben, in kurzer Zeit das eine oder andere Heilserum zu bekommen, hat nicht nur eine theoretische, sondern auch eine praktische Bedeutung.

Die Gewinnung eines aktiven Serums in geringer Zeit und ohne Arbeitsverlust ist die Hauptaufgabe einer Immunisierung; dazu gehört auch die Aufgabe, das Leben des Pferdes länger zu erhalten, mit anderen Worten, von einem Tiere mehr Serum zu bekommen.

Die Methodik, die wir empfehlen und die wir schon seit längerer Zeit benutzten, entspricht den oben erwähnten Forderungen. Obwohl diese Methode im Prinzip nichts Neues darstellt, erlauben wir uns doch, ausführlich den Immunisationsgang mitzuteilen, da in dieser Hinsicht die Literaturangaben leider sehr spärlich sind.

1. Schweinerotlaufserum.

Wir immunisierten die Pferde intravenös mit mehreren Stämmen 1—2-tägiger Kulturen des Bac. rusiopathiae suum, die teils unmittelbar vom Blute oder Knochenmark der zugrunde gegangenen Schweine teils vom Herzblute infizierter Tauben herausgezüchtet waren (s. Tabelle Pferd No. 9).

Blutentnahme: 7 Tage nach der letzten Injektion, 22. Dez. (6 L.).

Die Prüfung des Serums wurde an Tauben angestellt:

Taube No. 1:	0,5	Serum	+ 1,25	Virus	(5-fache tödliche Dosis)
„ „ 2:	0,5	„	+ 0,75	„	(3-fache „ „)
„ „ 3:	0,5	„	+ 0,5	„	(tödliche Dosis)
„ „ 4:	(Kontrolle)		0,5	„	

Die ersten 3 Tauben blieben am Leben, die 4. Kontrolltaube ging nach 60 Stunden zugrunde.

Wir bekommen auf diese Weise ein Serum, von dem 0,5 ccm eine Taube vor einer 5-fachen tödlichen Dosis schützt. Es ist dabei zu bemerken, daß die Immunisierung fast einen ganzen Monat lang ausfiel wegen einer Krankheit des Pferdes, die nicht von der Immunisierung abhing (s. Tabelle Pferd No. 6).

Blutentnahme: 8 Tage nach der letzten Injektion, 20. Nov. (6 L.).

Die Prüfung des Serums wurde an Tauben angestellt:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pferd No. 9. Anfang der Immunisierung 13. Okt., Ende 24. Dez. 1911 — 71 Tage.

Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung		Jahr	Monat und Tag	Menge des infizierten Virus	Temperaturmessung	
			Morgen	Abend				Morgen	Abend
1911	13. Okt.	50 ccm	38,0	38,1	1911	2. Nov.[1])		38,3	38,2
	14. „		38,1	38,0		28. „	100 ccm	38,3	39,0
	15. „		38,0	38,0		29. „		39,3	39,3
	16. „		38,1	38,1		30. „		38,8	38,6
	17. „		38,1	37,9		1. Dez.		38,5	38,2
	18. „	75 „	37,8	38,1		2. „		38,6	38,3
	19. „		38,0	38,1		3. „	150 „	38,0	39,0
	20. „		38,1	39,0		4. „		39,0	38,0
	21. „		39,0	38,8		5. „		37,8	38,0
	22. „		38,6	38,2		6. „		38,0	37,9
	23. „		37,9	38,4		7. „		38,0	38,2
	24. „		38,3	38,4		8. „		38,9	38,0
	25. „	100 „	37,9	39,3		9. „	200 „	38,0	39,2
	26. „		38,0	38,0		10. „		38,6	38,9
	27. „		38,1	38,3		11. „		38,0	38,6
	28. „		38,1	38,2		12. „		38,2	38,5
	29. „	125 „	38,0	39,7		13. „		38,0	38,0
	30. „		38,6	38,1		14. „		37,8	37,7
	31. „		38,1	38,2		15. „	250 „	39,0	39,4
	1. Nov.	150 „	38,1	39,5		16. „		38,0	37,9

Pferd No. 6. Anfang der Immunisierung 30. Sept., Ende 12. Nov. 1911 — 42 Tage

Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung		Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung	
			Morgen	Abend				Morgen	Abend
1911	30. Sept.	25 ccm	37,9	38,3	1911	22. Okt.		37,8	37,8
	1. Okt.		38,0	37,9		23. „	200 ccm	37,8	38,5
	2. „		37,8	37,8		24. „		37,8	37,8
	3. „	35 „	37,8	38,2		25. „		38,0	37,8
	4. „		38,0	37,8		26. „	225 „	37,7	38,8
	5. „		37,7	37,9		27. „		38,0	37,9
	6. „	70 „	37,8	37,8		28. „		37,8	38,0
	7. „		37,7	37,8		29. „	250 „	37,8	38,8
	8. „		37,7	37,8		30. „		38,0	37,8
	9. „		37,7	37,8		31. „	300 „	37,7	39,5
	10. „	70 „	37,7	38,1		1. Nov.		37,7	38,1
	11. „		38,0	38,1		2. „	350 „	37,8	38,1
	12. „	100 „	37,7	39,0		3. „		37,7	39,2
	13. „		38,3	38,2		4. „		37,8	37,8
	14. „		37,9	37,8		5. „	400 „	37,8	38,0
	15. „	125 „	37,7	38,5		6. „		37,8	38,7
	16. „		38,1	38,0		7. „		37,7	37,7
	17. „	150 „	37,8	38,6		8. „		37,7	37,9
	18. „		38,0	38,1		9. „	450 „	37,7	39,0
	19. „	175 „	37,8	37,9		10. „		37,9	37,8
	20. „		37,8	38,8		11. „		37,7	37,8
	21. „		38,1	37,9		12. „	500 „	37,7	38,9

Taube No. 1: 0,25 Serum + 1,25 Virus
„ „ 2: 0,5 „ + 1,25 „
„ „ 3: 0,5 „ + 0,75 „
„ „ 4: 0,5 „ + 0,5 „
„ „ 5: (Kontrolle) 0,5 „

1) Vom 2. Nov. bis 28. Nov. keine Injektionen wegen Knochenbruch des Pferdes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Taube No. 1 ging nach 5 Tagen zugrunde, Taube No. 5 nach 54 Stunden. No. 2, 3 und 4 blieben am Leben.

Pferd No. 7. Anfang der Immunisierung 15 Febr., Ende 22. März 1912 — 37 Tage

Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung		Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung	
			Morgen	Abend				Morgen	Abend
1912	15. Febr.	25 ccm	37,9	38,3	1912	5. März	150 ccm	38,0	38,1
	16. „		38,2	38,2		6. „		38,1	38,7
	17. „		38,4	38,5		7. „		37,8	38,2
	18. „		38,3	38,4		8. „		38,0	37,9
	19. „		38,6	38,6		9. „	200 „	38,0	38,8
	20. „		38,3	38,3		10. „		38,2	38,2
	21. „	40 „	37,8	38,2		11. „		37,9	38,0
	22. „		38,1	38,3		12. „		38,3	38,3
	23. „	60 „	38,0	38,2		13. „	250 „	38,0	39,0
	24. „		38,3	38,2		14. „		38,0	38,0
	25. „		38,1	38,1		15. „	300 „	38,0	38,0
	26. „		38,0	38,0		16. „		37,8	38,6
	27. „	80 „	37,9	38,4		17. „		37,9	38,0
	28. „		38,0	38,1		18. „		37,9	37,9
	29. „	100 „	38,0	38,6		19. „	350 „	38,0	38,9
	1. März		38,1	38,5		20. „		38,0	37,9
	2. „		37,9	38,3		21. „		37,7	37,8
	3. „		38,8	38,5		22. „	400 „	38,0	39,2
	4. „		38,4	38,2					

Blutentnahme: 11 Tage nach der letzten Injektion, 4. April (6 L.). Die Prüfung des Serums wurde an Tauben angestellt.

Taube No. 1: 0,1 Serum + 0,6 Virus
„ „ 2: 0,05 „ + 0,6 „
„ „ 3: (Kontrolle) 0,6 „

Taube No. 3 ging nach 48 Stunden zugrunde; No. 1 und 2 blieben am Leben.

Wenn wir als ein aktives Serum ein solches annehmen, von dem 0,5 ccm eine Taube vor einer tödlichen Dosis schützt (Leclainche. Prettner), so können wir unser Serum als ein recht hochwertiges bezeichnen.

Bei dem von uns benutzten Immunisierungsverfahren muß man möglichst Temperaturerhöhungen vermeiden.

Beim Pferd No. 7, wo wir streng dieses Prinzip verfolgten, stieg die Temperatur bis 39,2 nur bei Injektionen von größeren Dosen (250 — 300 — 400 ccm). Diese Temperatur hielt nicht mehr als 24 Stunden an. Nachdem wir 6—8 l Blut dem Pferde entnommen haben, gaben wir ihm 3—4 Tage Ruhe, dann setzten wir die Immunisierung durch intravenöse Injektionen von 150—200 ccm einer 1—2-tägigen Schweinerotlaufbouillonkultur fort, und fügten, nachdem die Temperatur bis zur Norm 37,8—38,0) gefallen, zu der anfänglichen Dosis noch 100 ccm hinzu, bis endlich in den letzten Tagen die Injektionsdosis bis auf 400—500 ccm steigt. Nach 8—9 Tagen Blutentnahme, dann wieder 3—4 Ruhetage und eine analoge Immunisierungsperiode usw.

II. Milzbrandserum.

Zur Gewinnung von Milzbrandserum benutzten wir 4 Stämme, und zwar vom Pferd, vom Rind, vom Schaf und vom Menschen.

Ein Pferd immunisierten wir subkutan, das andere intravenös. Bei der subkutanen Immunisation benutzten wir eine asporogene Milzbrandkultur, bei der intravenösen Sporenvirus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pferd No. 2 (asporogene Milzbrandkultur). Anfang der Immunisierung 27. Jan., Ende 25. März 1912 — 58 Tage.

Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung Morgen	Temperaturmessung Abend	
1912	27. Jan.	0,3 Virus + 10,0 Heilserum	37,7	37,9	
	28. „	0,5 „ + 10,0 „	37,7	37,8	
	29. „	0,5 „	37,7	37,7	
	30. „	1,0 „	37,7	37,9	
	31. „	2,0 „	37,7	38,9	
	1. Febr.		37,8	37,8	
	2. „	2,0 „ in 2 Stellen	37,7	37,8	
	3. „	4,0 „ „ 2 „	37,7	37,8	
	4. „		37,7	37,8	
	5. „	5,0 „ „ 2 „	37,7	37,8	
	6. „		38,1	38,0	
	7. „	6,0 „ „ 2 „	37,7	38,3	
	8. „	8,0 „ „ 3 „	37,7	37,8	
	9. „	10,0 „ „ 4 „	37,7	37,8	Bouillonkultur
	10. „		38,3	37,8	
	11. „	15,0 „ „ 4 „	37,7	37,8	
	12. „		38,1	37,8	
	13. „		37,9	37,9	
	14. „		37,8	37,8	
	15. „	2,0 „ „ 2 „ [1])	37,0	37,8	
	16. „		38,3	38,0	kleines Infiltrat
	17. „		37,8	37,8	
	18. „	4,0 „ „ 2 „	37,9	37,8	
	19. „		37,8	38,1	
	20. „		37,8	38,1	
	21. „		38,0	38,0	
	22. „		37,8	37,8	
	23. „		37,8	37,8	
	24. „	6,0 „ „ 3 „	37,7	37,9	
	25. „		38,1	38,0	
	26. „	8,0 „ „ 4 „	37,8	37,9	
	27. „		38,2	38,0	kleines Infiltrat
	28. „		38,0	37,8	
	29. „		38,1	37,8	
	1. März	10,0 „ „ 4 „	37,7	37,8	
	2. „		38,2	38,0	
	3. „		38,0	37,8	großes Infiltrat
	4. „		37,8	37,9	
	5. „		37,8	37,8	
	6. „	15,0 „ „ 4 „	37,8	37,8	
	7. „		38,8	38,2	
	8. „		38,0	37,8	
	9. „	2,0 „ (Agarkultur)	37,7	38,0	
	10. „		38,5	38,0	
	11. „	30,0 „ („)	37,8	37,8	
	12. „		40,0	38,2	
	13. „		38,3	38,0	
	14. „		38,0	37,9	
	15. „	30,0 „ („) [2])	37,8	37,9	
	16. „		39,3	38,1	
	17. „		38,0	37,8	
	18. „	40,0 „ (2 Agarkulturen)	37,7	37,7	
	19. „		39,5	38,2	
	20. „		38,5	38,0	
	21. „		37,8	37,8	
	22. „		37,8	37,8	
	23. „	60,0 „ (2,5 „)	37,7	38,4	
	24. „		38,8	37,9	

1) 2 ccm aus zwei 24-stündigen Agarkulturen, die in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt sind, entsprechen der Bakterienmasse nach 20 ccm einer Bouillonkultur. 2) Frische, mehr virulente Stämme.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutentnahme 10 Tage nach der letzten Injektion am 3. April (8 L.). Die Prüfung des Serums wurde an Kaninchen vorgenommen:

Kaninchen	Gewicht	Serum	Virus	
1) Kaninchen, schwarze Ohren	1385 g	3,0	0,1	
2) graues Kaninchen	1300 „	6,0	0,1	
3) graues Kaninchen, weiße Nase	1535 „	2,0	0,1	
4) weißes Kaninchen	1300 „	4,0	0,1	
5) weißes Kaninchen, rote Nase	1450 „	5,0	0,1	
6) schwarzes Kaninchen	1350 „	—	0,1	Kontrolle

Pferd No. 11. Intravenöse Immunisierung mittels einer Sporenkultur, die in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt war.

Anfang der Immunisierung 12. März, Ende 27. April 1912 — 45 Tage.

Jahr	Tag und Monat	Menge des injizierten Virus	Temperaturmessung	
			Morgen	Abend
1912	12. März	0,5 Virus + 10,0 Heilserum	37,8	38,1
	13. „		38,0	38,0
	14. „	0,5 „	37,9	37,9
	15. „		38,3	38,0
	16. „	1,0 „	37,7	37,8
	17. „		38,9	37,8
	18. „		37,9	37,9
	19. „	2,0 „	37,8	38,0
	20. „	4,0 „	37,8	38,1
	21. „		38,2	38,2
	22. „	6,0 „	37,8	38,3
	23. „		38,0	38,0
	24. „		38,0	37,8
	25. „		37,7	38,0
	26. „		37,8	38,0
	27. „	8,0 „	37,8	38,0
	28. „		38,2	38,0
	29. „	10,0 „	37,8	38,1
	30. „		38,0	37,8
	31. „	15,0 „	37,7	38,0
	1. April		37,7	37,8
	2. „	20,0 „	37,7	38,0
	3. „		37,9	37,8
	4. „	30,0 „	37,7	38,5
	5. „		38,0	37,8
	6. „	40,0 „	37,8	38,0
	7. „	50,0 „	37,7	37,9
	8. „		37,8	37,9
	9. „		37,8	37,8
	10. „	5,0 „ [1]	37,8	38,0
	11. „	10,0 „	37,8	38,3
	12. „	20,0 „	37,9	38,2
	13. „		38,0	37,8
	14. „	30,0 „	37,7	38,6
	15. „		38,0	37,9
	16. „	50,0 „	37,7	38,8
	17. „		38,2	38,0
	18. „	80,0 „	37,8	39,8
	19. „		37,8	37,8
	20. „	100,0 „	37,7	39,0
	21. „		38,0	37,8
	22. „		37,9	37,8
	23. „	120,0 „	37,7	40,6
	24. „		38,0	37,8
	25. „	140,0 „	37,7	40,0
	26. „		37,7	38,0
	27. „	150,0 „	37,9	40,0

1) Neue Stämme.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die 5 ersten Kaninchen blieben am Leben. Das 6. Kaninchen ging nach 56 Stunden zugrunde. Nach der Blutentnahme gaben wir dem Tiere 5—6 Tage Ruhe und begannen dann die Immunisierung mit 4 Agarkulturen, stiegen allmählich damit und erreichten am Ende des Monats bis 26 Agarkulturen pro Injektion.

Das Pferd dient uns noch und gibt bei jeder Blutentnahme ein aktives Serum (s. Tabelle Pferd No. 11).

Blutentnahme 10 Tage nach der letzten Injektion am 7. April (8 L.). Eine Ruhepause von 5—6 Tagen, nachher intravenöse Immunisierung mit Sporenkultur während 2 Wochen von 120 ccm an bis auf 200 ccm.

Prüfung des Serums:

Kaninchen	Gewicht	Serum	Virus	
1) Kaninchen, rote Nase	1400 g	2,0	0,1	
2) graues Kaninchen	1380 „	3,0	0,1	
3) Kaninchen, rotes Ohr	1270 „	4,0	0,1	
4) Kaninchen, blaues Ohr	1230 „	5,0	0,1	
5) schwarzes Kaninchen	1150 „	6,0	0,1	
6) weißes Kaninchen	1160 „	—	0,1	Kontrolle

Die 5 ersten Kaninchen blieben am Leben, das 6. Kaninchen ging nach 54 Stunden zugrunde.

Das oben erwähnte Immunisierungsverfahren gab uns in verhältnismäßig kurzer Zeit die Möglichkeit, Sera zu gewinnen, die sich nicht nur im Laboratoriumsversuche, sondern auch in der Praxis als recht aktiv erwiesen. Es ist dabei zu bemerken, daß, obwohl die Pferde manchmal mit großen Temperatursteigerungen reagierten, dies letztere doch ohne Einfluß war, denn während der Immunisierungszeit verloren die Pferde den Appetit nicht und nahmen zu.

Nachdruck verboten.

Ueber die Herstellung von festen Nährböden ohne Verwendung des Fleischwassers und der Fleischbrühe.

Ein Vorschlag zur Vereinfachung der Herstellungsweise und Verbilligung des Kulturmaterials.

[Aus der Abteilung für Tierhygiene des Kaiser Wilhelm-Instituts für Landwirtschaft zu Bromberg.]

Von **W. Pfeiler** und **W. Lentz.**

Wir sind seit längerer Zeit mit dem Studium der Frage beschäftigt, welchen Einfluß verschiedene Mikroorganismen, insbesondere die pathogenen, wie Rotz-, Tuberkel-, Milzbrand-, Rotlauf- und andere Bacillen auf in vitro kultivierte Gewebsstückchen bzw. die Zellen dieser Gewebe im Sinne der Chemotaxis, Phagocytose, Karyorrhexis und Karyolysis auszuüben vermögen. Bei diesen Versuchen bedienten wir uns der zuerst von Harrison angegebenen und von Carrel so erfolgreich weiter ausgebauten Methoden zur Kultivierung der Gewebe außerhalb des Organismus. Für die Kultur der Gewebe haben wir das Plasma, Serum

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und nach dem Vorgange von Carrel zur Verdünnung des Plasmas — diese Verdünnung wirkt unter Umständen wachstumsbefördernd — bzw. zur Spülung der Gewebskulturen und gelegentlichen Aufbewahrung der Ringerschen Lösung bedient. Diese sucht in ihrer Zusammensetzung den Salzgehalt des Blutes nachzuahmen und enthält in 1000 g Wasser 10 g Natrium chloratum, 0,2 g Kalium chloratum, 0,2 g Calcium chloratum, 0,1 g Natrium bicarbonicum und 1,0 g Traubenzucker. Die Ringersche Lösung läßt sich also, wenn man will, physiologisch als eine von körperlichen Elementen befreite, enteiweißte Blutflüssigkeit betrachten.

Der Gedanke lag nun nahe, daß diese Flüssigkeit, künstlich mit Eiweiß versetzt, sich wohl zur Kultur von Mikroorganismen pflanzlicher wie tierischer Art eignen würde. Daß diese Voraussetzung nicht falsch war, zeigte sich sehr bald. Bei unseren Versuchen sind außerordentlich interessante Einzelheiten zutage getreten, über die wir jedoch, da die betreffenden Arbeiten noch nicht abgeschlossen sind, schon heute zu berichten nicht in der Lage sind. Ist doch der Zweck dieser Arbeit nur, die Verwendbarkeit von festen, ohne Zusatz von Fleischwasser oder Fleischbrühe hergestellten und deshalb wesentlich billigeren Nährböden zu schildern, die uns berufen erscheinen, als vollwertiger Ersatz für die bisher bei der Züchtung der saprophytischen und pathogenen Mikroorganismen pflanzlicher Natur benutzten festen Nährböden zu dienen.

Die Herstellung dieser Nährböden mit Agar-Agar geschieht in der Weise, daß man zu 1 Liter Ringerscher Lösung 20 g Agar und 10 g Pepton hinzufügt, 3 Stunden kocht, den auf 50° C abgekühlten Agar mit Eiweißpulver klärt, nochmals aufkocht und schließlich filtriert. Die Nährgelatine wird in analoger Weise hergestellt, nur daß hier an Stelle des Agars zu der bereits mit Pepton versetzten Ringerschen Lösung 150 g weißer Tafelgelatine zugefügt werden. Die auf diese Weise gewonnenen Agar- bzw. Gelatinenährböden sind vollkommen klar und durchsichtig, und besonders der Agar, zufolge seiner helleren Färbung, für die Beurteilung der einzelnen unterscheidenden Kulturmerkmale vielleicht noch geeigneter als der bisher verwandte.

Da die von uns vorgeschlagene Herstellungsweise in jeder Beziehung eine Ersparnis an Zeit, Mühe und Arbeit, nicht zum letzten aber an Geld bedeutet, so dürfte sich die Verwendung unserer Nährböden in großen Betrieben besonders empfehlen. Kostet doch bei der alten Herstellungsweise unter Benutzung von Fleischwasser oder Fleischbrühe bei Verwendung von Rindfleisch 1 l Agar 1,10 M., bei Benutzung von Pferdefleisch 0,60 M., während sich 1 l des mit Ringerscher Lösung hergestellten Agars für 0,25 M. herstellen läßt.

Daß die so vereinfachten und verbilligten Nährboden die alten zu ersetzen imstande sind, glauben wir durch folgende Versuche belegen zu können. Wir prüften unter beständigem Umzüchten eine nicht geringe Anzahl saprophytischer und pathogener Bakterienarten und konnten, wie die folgenden Tabellen zeigen, Abweichungen gegenüber dem gewöhnlichen Verhalten der Mikroorganismen nicht feststellen (s. Tabellen I—V).

Die Bakterien behielten also auch auf den neuen Nährböden ihr jeweils charakteristisches Wachstum, ihre Pathogenität,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Fähigkeit zur Farbstoffbildung, ihre Agglutinabilität und ihr Verhalten gegenüber der Gramfärbung bei.

Zum Schlusse bemerken wir, daß die neuen Nährböden in ihrer Zusammensetzung als prinzipiell verschieden von den von Uschinsky, Fraenkel, Proskauer und Beck, Maassen und Sullivan ange-

Tabelle I.

Die auf dem neuen Agar gezüchteten Bakterien und deren Verhalten.

Bakterien	Beschaffenheit der Kolonieen
Bac. acidi lactici	Kräftiger, durchsichtiger Belag.
„ abortus Kondro	Zarte, weißliche Auflagerung.
„ „ Bromberg	„ „ „
„ „ Deutschland	Grauweiße, zarte Beläge.
„ „ Vikso	„ „ „
„ „ Nielson	Durchscheinende, weißliche Beläge.
„ anthracis	Grauer, mattglänzender Ueberzug mit charakteristischer Kolonieengestaltung.
„ avisepticus	Feine bläulich-weiße, durchsichtige Kolonieen.
„ butyricus	Ueppiger grauweißer Ueberzug.
„ cholerae	Matter, kräftiger, graugelblicher Belag.
„ diphtheriae Loeffler	Kleine runde, weißgraue, mattglänzende flache Häufchen.
„ dysenteriae Flexner	Ueppiger graugelblicher, feuchter Belag.
„ enteritidis Gärtner	Kräftiger, graugelblicher, durcheinender Belag.
„ phosphorescens	Zarte, weißliche Kolonieen.
„ rhusiopathiae suis	Feine punktförmige, glänzende und durchsichtige Kolonieen.
„ suipestifer	Graugelber, gleichmäßig opaker Streif.
„ tuberculosis (4-proz. Glyzerin)	Charakteristische Anordnung der Kolonieen.
„ typhi	Graugelber, feuchter durchscheinender Belag.
„ paratyphi A	Graugelber, durchscheinender Belag.
„ „ B	„ „ „
Bacterium coli commune	Graugelber, üppiger Belag.
Mistbacillus	Kräftiger, grauweißer, rissiger Belag.
Rotzbacillus	Flache, graugelbe, runde Kolonieen.
Timotheebacillus	Grauweißer, kräftiger, unebener Belag.
Meningococcus	Schwacher, weißlicher Streif.
Staphylococcus aureus	Orangefarbene Auflagerungen.
„ citreus	Zitronengelbe, lackartige Auflagerungen.

Tabelle II.

Prüfung auf Beweglichkeit, Gramfärbung und Pathogenität.

Bakterien	Beweglichkeit	Gramfärbung	Pathogenität
Bac. acidi lactici	unbeweglich	negativ	
„ anthracis	„	positiv	Maus, subkutan geimpft, nach 3 Tagen tot.
„ enteritidis Gärtner	beweglich	negativ	
„ diphtheriae Löffler	unbeweglich	positiv	
„ rhusiopathiae suis	„	„	Maus, subkutan geimpft, nach 3 Tagen tot.
„ suipestifer	beweglich	negativ	
„ avisepticus	unbeweglich	„	Taube, subkutan geimpft, nach 1 Tage tot.
„ phosphorescens	beweglich	negativ	
„ typhi	„	„	
Staphylococcus citreus	unbeweglich	positiv	
Rotzbacillus	„	negativ	Meerschweinchen, subkutan geimpft, nach 11 Tagen tot.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.
Prüfung auf Agglutinabilität.

Bacillus	Verdünnung						
	400	800	1600	3200	4000	8000	16 000
enteritidis Gärtner (16 000)	++	++	++	+	+	+	—+
suipestifer (16 000)	++	++	++	+	+	+	+
paratyphi A (4000)	+	+	+	+	—+	—	—
„ B (8000)	+	+	+	+	+	+	—
	2500	5000	10 000	20 000	25 000	50 000	100 000
typhi (1:50 000)	++	++	++	+	+	+	—

Tabelle IV.
Die auf der neuen Nährgelatine gezüchteten Bakterien und deren Verhalten.

Bakterien	Beschaffenheit der Kolonieen
Aktinomykose	Weiße, nicht konfluierende, runzlige Knötchen.
Bac. enteritidis Gärtner	Dünnes, durchscheinendes Häutchen.
„ dysenteriae Flexner	Dünner, häutchenförmiger Ueberzug.
„ prodigiosus	Tiefblutroter Belag.
„ suipestifer	Hellgraue, durchscheinende Flecken.
„ typhi	Dünner, häutchenförmiger Ueberzug.
„ paratyphi A	Zarter, kaum sichtbarer Ueberzug.
„ „ B	Ueppige, dicke Beläge.
„ „ B Greifswald	„ „ „
„ „ B Rosenberg	„ „ „
Vibrio Metschnikoff	Feinkörnige, durchsichtige Beläge.
Staphylococcus aureus	Gelblich-weiße, runde Kolonieen.
„ citreus	Gelbliche runde Kolonieen von mäßiger Größe.

Tabelle V.
Die in der neuen Hochschichtgelatine gezüchteten Bakterien und deren Verhalten.

Bakterien	Beschaffenheit des Wachstums
Bac. anthracis	Wachstum bis zum Grunde mit feinen fadenförmigen Ausläufern (beginnende Verflüssigung).
„ mesentericus	Gelatine nach 24 Stunden verflüssigt.
Pseudomilzbrand HB	„ „ „ „ „
„ 50	„ „ 48 „ „
„ 2731	„ „ „ „ „
„ HA	„ „ 24 „ „
„ 3372	„ „ 48 „ „
Bac. rhusiopathiae suis	Stecknadelkopfgroße, runde, weiße Kolonieen (Gläserbürste).

gebenen anzusehen sind. Sind doch jene Nährböden, oder besser gesagt, Nährlösungen, eiweißfrei. So enthält beispielsweise der Nährboden nach Uschinsky auf 1000 g Wasser 30—40 g Glyzerin, 5—7 g Chlornatrium, 0,1 g Chlorcalcium, 0,2—0,4 g Magnesiumsulfat, 20—25 g Dikalium phosphat und 6—7 g Ammonium lacticum. Eine ähnliche Zusammensetzung hat die Fraenkelsche Nährlösung, die Asparagin enthält und durch verdünnte Natronlauge bis zu deutlich alkalischer Reaktion zu bringen ist. Asparaginsäure-haltige Nährböden sind auch von Proskauer und Beck zur Züchtung von Tuberkelbacillen angewandt worden, die gut gediehen.

Maassen hat jedoch an seiner ebenfalls Asparaginsäure-haltigen Nährlösung festgestellt, daß in ihr ebenso wie in den anderen Nähr-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lösungen nur ein geringer Prozentsatz von Bakterien wächst, daß letztere zum größten Teil ihre Pathogenität verlieren und endlich ihr Vermögen zur Farbstoffbildung einbüßen.

Daß tatsächlich die Gegenwart des Eiweißes es ist, welche die Bakterien auf den neuen Nährböden ganz wie auf den alten unter Verwendung von Fleischwasser oder Fleischbrühe hergestellten wachsen läßt, zeigen unsere Versuche, die gleichen Bakterienarten auf Nährböden zur Entwicklung zu bringen, die nur Ringersche Lösung und Agar enthielten. Hierbei war es uns nur möglich, 5 Bakterienarten zu züchten, und zwar den Staphylococcus pyogenes citreus (ohne Farbstoffbildung), den Mist-, Timotheebacillus, das Bacterium coli commune und den Bacillus acidi lactici.

Versuche, bei der Herstellung peptonhaltigen Agars an Stelle der Ringerschen Lösung nur Kochsalzlösung oder destilliertes Wasser zu verwenden und auf so bereiteten Nährböden Bakterien zu züchten, fielen vollkommen negativ aus, ein Umstand, der im Verein mit der eben geschilderten Tatsache es beweisen dürfte, daß einmal die Gegenwart des Eiweißes und andererseits die unseren Nährböden in Gestalt der Ringerschen Lösung zugeführten Nährsalze es sind, die das Wachstum der Bakterien auf den neuen Nährböden bedingen.

Nachdruck verboten.

Ein Erstarrungskasten für Nährmedien.

Von Dr. **L. Heydenreich,** Odessa.

Mit 2 Textfiguren.

Wenn man, wie es leider immer noch geschieht, heiße gelatinöse Flüssigkeiten zum Festwerden ins Zimmer hinstellt, so werden dieselben schließlich zwar fest, aber sie büßen zugleich an Festigkeit des Substrats bedeutend ein. Hat man z. B. eine 10-proz. Gelatine bereitet, so erhält man nach Abkühlung bloß eine Festigkeitsgröße von etwa 5 bis 7 Proz. Das ist aber nicht nur störend, sondern gibt bei Impfungen oder bei Koloniebildungen ganz falsche Resultate, die mit den Ergebnissen anderer Autoren häufig genug nicht übereinstimmen, ja ihnen direkt entgegenstehen können. So bleibt eine Typhuskolonie auf 6-proz. Fleischpeptongelatine stets mehr oder weniger rundlich konturiert, namentlich in der Tiefe; läßt man die Gelatine aber recht langsam erstarren, also bei Zimmertemperatur, so treiben die Kolonieen sowohl auf der Oberfläche als auch in der Tiefe verzweigte Ausläufer. Je dünner die Gelatine, desto reicher die Verzweigungen. Auch Milzbrand wächst im Stich anders, bald mit, bald ohne horizontale Verzweigungen usw.

Um nun Gelatine sowohl als auch Agar möglichst rasch zum Erstarren zu bringen, hatte ich bereits 1892[1]) einen Erstarrungskasten

---

1) Heydenreich, L., Einige Neuerungen in der bakteriologischen Technik. (Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. Bd. 9. 1892. p. 309.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

angegeben, welcher sich in der Tat sehr gut bewährt hat und immer gleichmäßige Resultate gibt. Ein Literkolben, mit heißer Gelatineflüssigkeit gefüllt, erstarrt binnen 15—20 Minuten, je nach der Temperatur des Leitungswassers.

Diese Zeilen bezwecken nun, eine scheinbar kleine, aber wichtige Vereinfachung bekannt zu geben, die es erlaubt, mit wenig Zeit und Geld sich einen solchen Erstarrungskasten selbst oder durch den Klempner herstellen zu lassen.

Man nehme einen beliebigen Kasten, Kasserole, niedrigen Eimer, kurz einen beliebigen Behälter, der bloß wasserdicht ist, und bohre etwa 3 cm vom Boden in die Seitenwand ein Loch, 2 cm im Durchmesser. In dasselbe kommt ein durchbohrter Kautschukpfropf und in diesen ein Glasrohr von 1 cm innerem Durchmesser und um 4—5 cm kürzer als die Höhe des Kastens. Das Glasrohr wird gebogen wie in Fig. 1. Nachdem dasselbe samt Pfropfen in den Kasten (Fig. 2) eingesetzt ist (kurzer Schenkel nach außen), läßt man in den Kasten Wasser einlaufen.

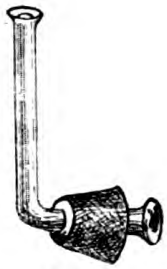


Fig. 1.

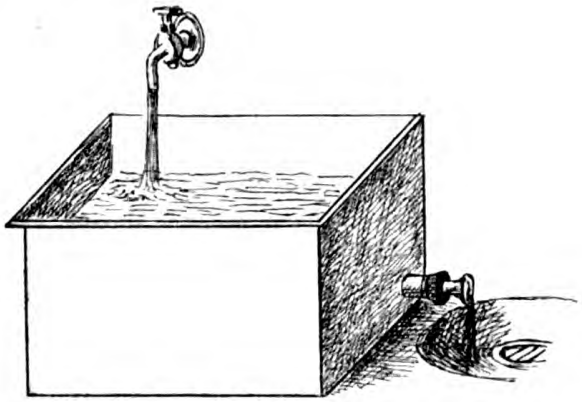


Fig. 2.

Das Wasserniveau wird nie höher als die Einflußöffnung des längeren Rohrschenkels steigen, weil alles überschüssige Wasser durch denselben abfließt. Natürlich darf der Wasserzufluß aus dem Wasserhahne nicht größer sein als der Abfluß desselben aus dem Kasten. Stellt man nun in das Wasser die Kolben mit den zu erstarrenden, noch flüssigen Nährmedien, so werden letztere fortwährend von kaltem Wasser umspült, weil die oberen, wärmeren Wasserschichten beständig durch den längeren Schenkel des Abflußrohres abgeführt werden.

Will man ein kleineres Gefäß ins Wasser stellen, so benötigt man einen niedrigeren Wasserstand, denn sonst fallen die Kolben um, steigen wie Blasen im Wasser in die Höhe und verderben den Inhalt. Zu diesem Zwecke hat man dann nur das Glasrohr so weit zu neigen, bis die Ausflußöffnung ungefähr $^1/_2$ Finger breit unterhalb des gewünschten Niveaus steht. Sollte das Neigen schwer gehen, so lockere man den Pfropfen ein wenig, bei leerem Kasten neige man das Rohr, stelle es ein und lasse in den Kasten Wasser einfließen.

Bei diesem Erkaltungskasten braucht man nicht mehr, wie früher, 10 Löcher zu schneiden, auch hat man nicht mehr nötig, mit 10 Pfropfen zu manipulieren. Eine einzige Oeffnung tut dieselben Dienste. Auch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kann man jetzt dreist die heißen Nährmedien direkt aus dem Papinschen Topf ins kalte Leitungswasser stellen, Jenaer Glas springt nicht. Früher kannte man das nicht.

Eine für gewöhnliche Verhältnisse ausreichende Größe wäre: Länge des Kastens 25—30 cm, Breite 20 cm, Höhe 15 cm. Der Kasten kann aus dickem Zinkblech, noch besser, aber teuerer, aus dickem Messingblech gefertigt werden. Zur sicheren Einbringung des Pfropfens in das Loch und zwecks besserer Dichtung kann an das Loch ein kurzer Zylinder, ein Hals für den Pfropfen angelötet werden. Der Apparat funktioniert tadellos; es ist bloß darauf zu achten, daß das Niveau nicht höher steht wie die heißen gelatinösen Flüssigkeiten in den Kolben (sonst fallen sie um), und dann muß der Wasserzufluß nicht größer sein wie der Abfluß.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen

---

Inhalt.

Bemelmans, E., L'Etiologie et la thérapie de la fièvre typhoïde (Pferdestaupe), p. 8.

Bertarelli, E., Ueber die Gegenwart von mittels Komplementablenkung in den Seris gegen Schlangengift nachweisbaren Antikörpern, p. 67.

Dendrinos, Georges, Ueber einen neuen Krankheitserreger der Trypanosomengruppe, p. 29.

Gleitsmann, Beitrag zur Entwickelungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien), p. 31.

Heydenreich, L., Ein Erstarrungskasten für Nährmedien, p. 126.

Ishiwara, T., Ueber neue Färbeverfahren zur Darstellung granulierter Tuberkelbacillen, p. 113.

Kostrzewski, J., Hämolytische Eigenschaften des Menschenserums auf 2—4 verschiedene Blutkörperchenarten zu gleicher Zeit untersucht, p. 51.

Oette, Ernst, Ein abweichender Paratyphusstamm, der Zucker ohne Gasbildung zersetzt, p. 1.

Patzewitsch, B. u. **Isabolinsky, M.**, Ein Beitrag zur Technik der Gewinnung von Schweinerotlauf- und Milzbrandheilseris, p. 117.

Pfeiler, W. u. **Lentz, W.**, Ueber die Herstellung von festen Nährböden ohne Verwendung des Fleischwassers und der Fleischbrühe, p. 122.

Shibayama, G., Experiments on the prophylactic inoculation against the experimental plague pneumonia in guinea-pigs, p. 57.

Simon, Gerhard, Ueber Lähmun[illegible] im Verlauf der Tollwutsch[illegible] p. 72.

Voigt, Leonhard, Die Kuh[illegible]prung und das Lama, p, 49.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 2.
Ausgegeben am 1. März 1913.

Nachdruck verboten.

Beitrag zum Studium des Stoffwechsels der Choleravibrionen.

[Aus dem Hygienischen Institut der Kgl. Universität zu Neapel (Direktor: Prof. Vincenzo de Giaxa).]

Von Dr. **Loreto Mazzetti,** Stabsarzt und Honorarassistenten.

Mit 3 Figuren.

Die Eigenschaft der Choleravibrionen, Nitrate zu Nitriten zu reduzieren, ist seit einiger Zeit bekannt, und Emmerich gründete auf derselben seine Theorie über die Pathogenese der Cholera.

Pelz studierte im Jahre 1911 eine große Anzahl von Mikroorganismen, welche er nach der Energie ihres Reduktionsvermögens in 3 Kategorieen brachte, wobei er in die erste, d. h. unter die gut reduzierenden, den Kommabacillus von Koch einordnete.

Um zu diesem Resultate zu gelangen, verfuhr er bei verschiedenen Versuchen von 24 zu 24 Stunden in der Weise, daß er in bezug auf jeden der studierten Mikroorganismen das produzierte Nitrit und das zersetzte Nitrat bestimmte (die Choleravibrionen würden hiernach in 4 Tagen 1,85 Proz. des Nitrats des Kulturbodens zersetzen).

Wenn man aber die oben erwähnte Publikation und diejenige von Hellin, auf welche zurückzukommen ich im Verlaufe der gegenwärtigen Studie Gelegenheit haben werde, ausnimmt, so existiert meines Wissens in der Literatur keine Arbeit, die ein methodisches Studium über die Vibrionen hinsichtlich ihrer Eigenschaft, die Nitrate quantitativ zu reduzieren, und hinsichtlich ihres Verhaltens in nitrat- und nitrithaltigen Böden enthielte.

Im Auftrage des Direktors des Instituts, Herrn Prof. De Giaxa, habe ich solche Untersuchungen unternommen, und es ist der Zweck der gegenwärtigen Publikation, kurz über die ausgeführten Nachforschungen zu berichten, welche die Frucht von Beobachtungen sind, die ungefähr 1 Jahr in Anspruch genommen haben.

* * *

Zu den Untersuchungen benutzte ich verschiedene Proben von Choleravibrionen, die direkt und erst kurz vorher aus Faeces von Cholerakranken isoliert waren, und einige Stämme, die man seit mehreren Jahren im Laboratorium kultiviert hatte.

Ich säte die Keime in Wasser mit 1 Proz. Pepton und 0,50 Proz. Kochsalz und in dasselbe Substrat, nachdem ich darin verschiedene Mengen von Nitraten, Nitriten und von beiden zugleich aufgelöst hatte, und zwar in verschiedenen Quantitäten, wie im folgenden näher angegeben werden wird.

Zur Bestimmung der salpetrigen Säure habe ich die Methode von Preusse und Tiemann mit Metaphenylendiamin befolgt.

Ich habe die Methode von Gries ausgeschlossen, weil sie, wenn sie auch viel empfindlicher ist, doch zu unseren Untersuchungen wenig

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geeignet war, weil in Gegenwart starker Mengen von Nitriten die Sulfanilsäure mit dem Naphthylamin eine ungewisse Färbung (eine gelbe, wenn die Quantität der Nitrite außerordentlich groß ist) und zuweilen auch einen Niederschlag ergibt.

Die Reaktion wurde vorgenommen, indem ich mit destilliertem Wasser in Hehnerschen Zylindern ½ oder 1 ccm oder eine noch größere Quantität des Kulturbodens verdünnte und 1 ccm Schwefelsäure, die im Verhältnis von 1 : 3 verdünnt war, und 1 ccm 5-proz. Lösung von Metaphenylendiamin zufügte.

Die Farbe, die ich erhielt, wurde mittels des Kolorimeters von Wolff mit der Probe eines anderen Hehnerschen Zylinders verglichen, die an Stelle des Kulturbodens eine titrierte Lösung salpetriger Säure enthielt [0,0224 g Kaliumnitrit in 1 l destilliertem Wasser; von dieser Lösung enthielt jedes Kubikzentimeter 0,01 mg salpetrige Säure (N_2O_3)].

Alle Untersuchungen wurden doppelt ausgeführt, und von den Resultaten je zweier Bestimmungen wurde die Mittelzahl festgestellt.

Einfaches peptonisiertes Wasser.

Nachdem der Boden in der oben angegebenen Weise präpariert war, wurden zwei Erlenmeyer-Kolben, von denen jeder 200 ccm peptonisiertes Wasser enthielt, mit einem kurz vorher isolierten Choleravibrio geimpft.

Die Kolben wurden bei 37° C im Thermostaten gehalten; von 6 zu 6 Stunden fanden Bestimmungen statt, welche in der unten stehenden Tabelle angegeben sind.

Durch vorläufige Versuche war festgestellt worden, daß der Kulturboden Spuren von Nitriten enthielt, und um jede Fehlerursache zu vermeiden, wurde in den Hehnerschen Kontrollzylinder außer der titrierten Nitritlösung steriles peptonisiertes Wasser in derselben Quantität wie bei der Kultur in dem anderen Hehnerschen Zylinder gebracht. Auf diese Weise wurde auch die Unbequemlichkeit beseitigt, die von der sehr leichten gelblichen Färbung der Nährflüssigkeit herrührte; diese Färbung trat ein, wenn zu den Bestimmungen die Flüssigkeit in erheblicher Quantität eingefüllt werden mußte.

Das Material, welches alle 6 Stunden, selbstverständlich in einer Weise, um jede Ursache der Verunreinigung zu vermeiden, entnommen wurde, betrug ungefähr 15 ccm und diente, nach Sterilisierung durch Wärme bei 56° C während der Dauer 1 Stunde, zur Bestimmung des produzierten Nitrits.

Stunden der Entwickelung	Salpetrige Säure erzeugt auf je 100 ccm
6	0,0005 g
12	0,0075 „
18	0,0099 „
24	0,011 „
30	0,0122 „
36	0,0159 „
42	0,0194 „
48	0,0238 „
54	0,035 „
72	0,035 „

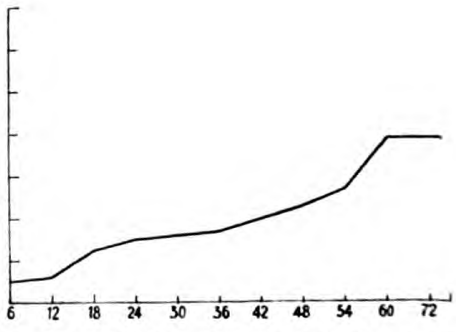


Fig. 1. Produktion von Nitriten seitens eines vor längerer Zeit isolierten Choleravibrio.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den Bestimmungen der ersten 18 Stunden wurden, in Anbetracht der Spärlichkeit der von dem Vibrio produzierten Nitrite, 10 ccm Kultur mit 1 ccm der titrierten Nitritlösung verglichen. In den folgenden Bestimmungen wurde 1 ccm Kultur mit einer gleichen Quantität titrierter Lösung von salpetriger Säure verglichen.

In der vorstehenden graphischen Darstellung sind die Resultate der einzelnen Bestimmungen enthalten.

Aus dem oben Dargelegten geht hervor, daß es möglich ist, die Gegenwart von salpetriger Säure selbst in minimalen Quantitäten (0,00005 g in 100) auch nach 6 Stunden der Entwickelung nachzuweisen.

Die Produktion der salpetrigen Säure ist eine allmählich zunehmende; sie ist langsam in den ersten 18 Stunden, nimmt in den folgenden 6 Stunden stark zu, dann allmählich ohne starke Schwankungen, steigt endlich bis zu einem Maximum von 0,01 g in 100; dieses Maximum wird im Verlaufe von 48 Stunden erreicht und bleibt dann stehen; mehr Säure wird wenigstens nicht im Verlaufe von 72 Stunden, bis wohin der Versuch ausgedehnt wurde, produziert.

Petri behauptet, daß die Reaktion des Cholerarots infolge der Wirkung der Nitrate eintritt, welche als Unreinlichkeit in den Kulturböden vorhanden sind und welche durch die Wirkung des Mikroorganismus in Nitrite umgewandelt werden.

Bei meinen Versuchen enthielt nur das angewandte Kochsalz Spuren von Nitraten, weswegen mir die von Petri gegebene Interpretation nicht möglich erscheint, weil, wie aus den von mir ausgeführten Bestimmungen hervorgeht, die Choleravibrionen imstande sind, eine Quantität salpetrige Säure, gleich 0,10 g in 1000, zu produzieren, und wenn diese von der Reduktion der in dem Kulturboden enthaltenen Nitrate herrührte, diese Salze nicht in Spuren, sondern in gut und deutlich bestimmbaren Quantitäten (0,227 g in 1000) vorhanden sein müßten.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor:

1) Die Choleravibrionen sind imstande, Nitrite in einfachem peptonisierten Wasser in der Maximalquantität von 0,01 g in 100 zu produzieren; diese Quantität wird in ungefähr 48 Stunden erreicht.

2) Da die Quantität der produzierten Nitrite viel größer ist als die Quantität, die von der Reduktion der Nitrate herrühren könnte, welche als Unreinlichkeit in dem einfachen peptonisierten Wasser gegenwärtig sind, so muß man noch eine andere Quelle zu ihrer Bildung (Zersetzung der organischen Substanzen?) annehmen.

Entwickelung der Vibrionen in Böden mit Nitraten.

Nachdem ich die Produktion von salpetriger Säure in einfachem peptonisierten Wasser bestimmt hatte, stellte ich eine zweite Reihe von Versuchen an, um die Art des Verhaltens des Mikroorganismus und die Modalitäten der Entwickelung in Böden mit Zusatz von Nitraten zu studieren.

Zu diesem Zwecke wurde der Entwickelungsboden in denselben Verhältnissen wie bei der ersten Versuchsreihe präpariert; sodann wurden vor der Sterilisierung Quantitäten chemisch reinen Natriumnitrats zugesetzt, um eine Lösung von 0,25 g in 100, eine von 0,50 g in 100 und eine von 1 g in 100 zu erhalten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Kolben, welche je 200 ccm Nährboden enthielten, wurden nach Einsäen derselben Vibrionen, die bei der ersten Versuchsreihe angewandt worden waren, bei 37° C im Thermostaten gehalten; sodann wurden aus denselben von 6 zu 6 Stunden ungefähr 10 ccm Nährboden entnommen, welche nach Sterilisierung durch Erwärmen während 1 Stunde auf 56° C zur Bestimmung der produzierten Nitrite dienten.

Die Bestimmung der Nitrite wurde wie bei der ersten Reihe nach der Methode von Preusse und Tiemann in den Hehnerschen Zylindern ausgeführt; die Kontrollösung, welche eine genau bestimmte Quantität von Nitriten enthielt, wurde entweder ohne irgendwelche vorläufige Behandlung oder nach derselben Behandlung, der die in Untersuchung stehende Kultur unterworfen wurde, verwandt, ohne daß es mir jedoch möglich war, erhebliche Modifikationen des Resultates zu erlangen.

Die Sterilisation der Kulturen mittels Erwärmung wurde in mehreren vergleichenden Versuchen auch durch chemische Sterilisation mittels Chloroformwassers ersetzt; die Resultate blieben aber beständig dieselben.

Ich gebe hier in der folgenden graphischen Darstellung die bei den einzelnen Bestimmungen erhaltenen Resultate wieder, indem ich bemerke, daß die Bakterienentwickelung in allen Kolben immer üppig war.

Std. der Entw.	Peptonisiertes Wasser mit 0,25 Proz. Natriumnitrat	Peptonisiertes Wasser mit 0,50 Proz. Natriumnitrat	Peptonisiertes Wasser mit 1 Proz. Natriumnitrat
	Salpetrige Säure auf 100 ccm	Salpetrige Säure auf 100 ccm	Salpetrige Säure auf 100 ccm
12	0,0134 g	0,0156 g	0,024 g
18	0,022 „	0,0174 „	0,032 „
24	0,026 „	0,021 „	0,048 „
30	0,030 „	0,024 „	0,070 „
36	0,088 „	0,070 „	0,106 „
42	0,106 „	0,080 „	0,106 „
48	0,106 „	0,106 „	0,106 „
54	0,106 „	0,106 „	0,106 „
72	0,106 „	0,106 „	0,106 „

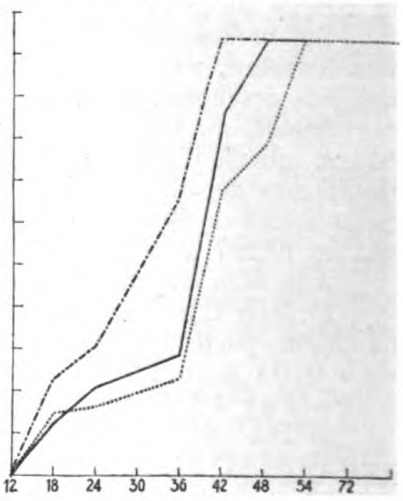


Fig. 2. Produktion von Nitriten bei Zusatz von Nitraten in Lösungen zu 0,25, 0,50 und 1 Proz.

Aus obenstehender Darstellung geht hervor, daß die Choleravibrionen, die in Böden kultiviert wurden, welche Nitratquantitäten in verschiedenen Verhältnissen von 0,25—1 Proz. enthielten, imstande sind, stets, von den ersten Stunden der Entwickelung an, beträchtliche Nitritquantitäten zu produzieren. Ich habe es für geeignet gehalten, diese in der obenstehenden Darstellung in salpetriger Säure ausgedrückt anzugeben.

Die in Böden mit Nitraten produzierte Quantität von Nitriten, welche ihr Maximum nach 36—48 Stunden der Entwickelung erreicht, ist weit größer als diejenige, die sich in der ersten Reihe infolge der Entwicklung des Keimes in einfachem peptonisierten Wasser ergeben hat.

Dies beruht sicherlich auf der Gegenwart des Nitrats in dem Nährboden, aber unabhängig von der Quantität desselben, wenigstens in den verschiedenen Verdünnungen, mit denen ich bei diesen Untersuchungen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

experimentiert habe, in dem Sinne, daß, obgleich die Nährböden Mengenverhältnisse enthielten, die von 0,25—1 Proz. variierten, die produzierte Maximalquantität an salpetriger Säure immer 0,106 g in 100 betrug, jedoch nach den ersten 12 Stunden der Entwickelung die produzierte Quantität an Nitriten, in salpetriger Säure ausgedrückt, bei einem Minimum von 0,013 g in 100 und einem Maximum von 0,024 g in 100 stets weit größer war als die Maximalquantität, die sich infolge der Entwicklung des Keimes in einfachem peptonisierten Wasser nachweisen ließ, und zwar um 0,01 g in 100, welches Maximum erst nach 47 Stunden erreicht wurde und im weiteren Verlauf meiner Beobachtungen beständig blieb.

Ferner ist zu beachten, daß die Zersetzung der Nitrate zu Nitriten nicht innehält, nachdem sie diese Ziffer erreicht hat, sondern bis zu 36, 48 Stunden der Entwickelung fortdauert, so daß sie bis zu einer Ziffer gelangt, die mehr als 10mal so groß ist, als die in der ersten Versuchsreihe erreichte, nämlich bis zu 0,106 g salpetriger Säure in 100; diese Quantität ist nicht nur dieselbe, die sich bei allen Verdünnungen von Nitraten gebildet hat, sondern die sich auch außerdem in der Folge bei den aufeinander folgenden Probeentnahmen konstant hält, die von 6 zu 6 Stunden ungefähr zwei weitere Tage nach den ersten 48 Stunden der Entwickelung hindurch stattgefunden haben.

Hinsichtlich der Modalität der Entwickelung und der daraus folgenden Produktion von Nitriten, welche, wie wir hernach sehen werden, als innigst verbunden mit der Entwickelung des Keimes anzusehen ist, ist zu beachten, daß die Maximalziffer für die Produktion der Nitrite am schnellsten bei den Lösungen erhalten wird, die das Nitrat in Verhältnissen von 1 Proz. enthalten.

In ähnlicher Weise bietet die Produktion von Nitriten, wenn sie auch progressiv ist und stufenweise vor sich geht, dennoch bei den Böden mit 0,25 und 0,50 Proz. unregelmäßige Schwankungen in der fortschreitenden Zunahme der Nitrite dar, nachdem in dem Boden eine gewisse Reduktion erreicht ist, während bei den Nitratlösungen zu 1 Proz. die Kurve für die Produktion der Nitrite, die bei einer Beobachtung von 6 zu 6 Stunden bestimmt wurde, in arithmetischer Progression zunimmt, indem sie resp. um 8, 16, 22, 36 mg pro hundert steigt, bis sie die Maximalziffer nach 36 Stunden der Entwickelung erreicht.

Es ist daher zu schließen, daß die Verdünnung von Natriumnitrat zu 1 Proz. unter den oben angeführten Lösungen für den Keim zu seinem biologischen Stoffwechsel und zur Bildung von Nitriten die geeignetste ist.

Infolge dieser Versuche habe ich es für angemessen gehalten, die Reihe der Untersuchungen zu vervollständigen, indem ich die Produktion

Produktion von Nitriten nach 48 Stunden aus verschiedenen Nitratquantitäten.

Tube	Stunden der Entwickelung	Zu den Kulturböden zugesetztes Natriumnitrat	Produzierte salpeterige Säure	Bemerkungen
1	48	0,10 g in 100	0,015 g in 100	
2	48	0,25 „ „ „	0,106 „ „ „	
3	48	0,50 „ „ „		
4	48	1,00 „ „ „		
5	48	2,00 „ „ „	0,015 „ „ „	
6	48	3,00 „ „ „	0,010 „ „ „	
7	48	4,00 „ „ „	0,007 „ „ „	
8	48	5,00 „ „ „	0,001 „ „ „	
9	48	10,00 „ „ „	—	Es findet keine Entwickelung des Keimes statt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Nitrite in Böden bestimmte, welche Nitrate in Verdünnungen enthielten, die von denen bei den ersten Versuchen verschieden waren.

Zu diesem Zweck besäte ich gleichzeitig Nährböden, welche Natriumnitrat in Verhältnissen, die 0,10—10 Proz. variierten, enthielten. Da ich aber zu solchen Untersuchungen nur vergleichende Resultate erhalten wollte, so führte ich eine einzige Bestimmung der Nitrite, die nach 48 Stunden der Entwicklung produziert waren, nach der gewohnten, bei den schon beschriebenen Versuchen angewandten Methode aus.

Aus den oben angegebenen Resultaten ist ersichtlich, daß die Produktion der Nitrite am größten ist bei den Verdünnungen von 0,25 bis 1 Proz.; dann nimmt sie ab bis zu einem Minimum von 0,001 g in 100 bei dem Kulturboden, der 5 Proz. Natriumnitrat enthält. In dem Boden, welcher 10 Proz. Nitrat enthält, findet wegen fehlender Entwickelung der Vibrionen keine Nitritproduktion statt.

Wenn man nun die verminderte Produktion von Nitriten in den Nitratlösungen, die mehr als 1 Proz. enthalten, in Betracht zieht, indem man diese Produktion in Beziehung zur Entwickelung des Vibrio bringt, so muß man annehmen, daß die Produktion einer geringeren Quantität von Nitriten in Böden, die eine größere Quantität von Nitraten enthalten, auf dem Faktum beruht, daß der Keim in diesen Böden ein Hindernis zu seiner Entwickelung findet.

Der indirekte Beweis dieses Verhältnisses zwischen der Produktion von Nitriten und der Entwickelung des Keimes wird durch das Faktum gegeben, daß, wenn die Zufügung des Nitrats zur Kultur geschieht, nachdem diese schon eine Entwickelung während 24 Stunden in einfachem peptonisierten Wasser durchgemacht hat, in diesem Fall die Produktion des Nitrits bei weitem größer ist.

So vegetiert z. B. in den Lösungen mit 3 Proz. Nitrat der Choleravibrio sehr kümmerlich; nichtsdestoweniger gelangt er dazu, in 48 Stunden 0,010 g salpetrige Säure in 100 zu produzieren; wenn hingegen die Zufügung des Nitrats, wiederum im Verhältnis von 3 Proz., zu einer Kultur in einfachem peptonisierten Wasser nach einer Entwickelung während 24 Stunden geschieht, dann beträgt nach einem Verlauf von 48 Stunden die Quantität produzierter salpetriger Säure 0,02 g in 100, d. h. das Doppelte der vorhergehenden.

Ich habe es deshalb für wichtig erachtet, das Verhalten des Keimes in Beziehung zur Produktion der Nitrite infolge von allmählich weiter vor sich gehenden Entwickelungen in einfachem peptonisierten Wasser, welches Nitrate enthält, festzustellen. Zu diesem Zweck habe ich zu meinen Versuchen eine Nitratlösung von 1 Proz. benutzt; die aufeinanderfolgenden Umpflanzungen in die verschiedenen Kulturtuben wurden in bezug auf ihren Gehalt an Nitriten in Perioden von Tagen untersucht, die von 2 bis zu 18 variierten.

In dieser Weise wurde es mir möglich, einerseits die Produktion von Nitriten im Verhältnis zu den Tagen der Entwickelung, von 48 Stunden ab, während einer Zeit, die viel länger war als diejenige, auf welche sich die vorhin besprochenen Versuche beschränkten, festzustellen; andererseits habe ich konstatieren können, in welcher Weise die Produktion der Nitrite aus den Nitraten infolge der Anbequemung des Keimes an die Entwickelung in Böden, welche ansehnliche Quantitäten von Nitraten enthalten, variiert.

Die Ergebnisse, zu denen ich gelangt bin, lassen sich aus folgender Tabelle ersehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Produktion von Nitriten nach Verlauf verschiedener Tage der Entwickelung.

Tube	Tage der Entwickelung	Produktion von salpetriger Säure pro Kubikzentimeter
1	2	0,0875 g in 100
2	3	0,167 „ „ „
3	4	0,2 „ „ „
4	5	0,22 „ „ „
5	6	0,25 „ „ „
6	7	0,28 „ „ „
7	8	0,285 „ „ „
8	9	0,285 „ „ „
9	10	0,3 „ „ „
10	14	0,35 „ „ „

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Produktion von Nitriten auch nach den ersten 54 Stunden der Entwickelung, wenn auch in geringerer Quantität, fortdauert, und daß das Maximum der in den Kulturen vorhandenen Nitrite nach 14 Tagen der Entwickelung in einer Ziffer, welche 0,35 g salpetriger Säure in 100 entspricht, von mir aufgefunden wurde.

Es geht aus der Tabelle ebenfalls hervor, daß bei aufeinanderfolgenden Umpflanzungen in Böden mit Nitraten sich nicht eine merkliche Vermehrung der Produktion der Nitrite im Verhältnis zu der Anbequemung, die der Keim in seiner Entwickelung erfährt, konstatieren läßt. Die erreichten Maximalziffern stehen eher im Verhältnis zu dem Alter der Kultur, als im Verhältnis zu der Anbequemung, die der Keim in den Kulturen in peptonisiertem Wasser mit Nitraten erfährt.

Vielmehr ist in dieser Hinsicht wahrzunehmen, daß, während anfangs nach den ersten 3 oder 4 Umpflanzungen der Choleravibrio sich sehr gut und üppig in den Böden mit Nitrat entwickelt, wobei er ein dichtes und reichliches Häutchen produziert, nach längerer Zeit diese Entwickelung in solchen Böden etwas kümmerlich wird und das Häutchen, welches sich gebildet hat, kaum wahrnehmbar ist.

Ich nahm mir vor, auch hinsichtlich der Produktion der Nitrite seitens anderer Stämme von Choleravibrionen Versuche anzustellen. Und zwar führte ich im Gegensatz zu dem Stamme, mit welchem ich experimentiert hatte, welcher direkt von den Faeces eines Cholerakranken herrührte, andere Untersuchungen mit Choleravibrionen aus, die seit längerer Zeit im Institut kultiviert worden waren; zu diesem Zweck benutzte ich einen von der Epidemie in Hamburg (1903) her isolierten Vibrio und einen anderen, der aus dem Hospital „Cotugno“ herstammte und im Jahre 1909 isoliert worden war; beide hatten sich einem saprophytischen Leben auf kulturellen Böden angepaßt.

Die Untersuchung der Kulturen des zweiten dieser Vibrionen, die sich in peptonisiertem Wasser mit 0,5 Proz. Nitrat entwickelten, wurde von 6 zu 6 Stunden ausgeführt und hat folgende Resultate gegeben (s. Fig. 3).

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Produktion der Nitrite viel geringer war als diejenige, welche bei dem eine kurze Zeit vorher isolierten Vibrio erhalten wurde; sie erreichte ein Maximum von 0,035 g salpetriger Säure in 100 in 54 Stunden der Entwickelung bei einer gleichmäßig und progressiv ansteigenden Kurve, welche nicht die Sprünge der Kurven zeigt, die die Produktion der Nitrite bei der ersten Versuchsreihe darstellen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Einfaches peptonisiertes Wasser	
Stunden der Entwickelung	Salpetrige Säure erzeugt auf je 100 ccm
6	0,00005 g
12	0,0005 „
18	0,001 „
24	0,0039 „
30	0,005 „
36	0,006 „
42	0,008 „
48	0,01 „
72	0,01 „

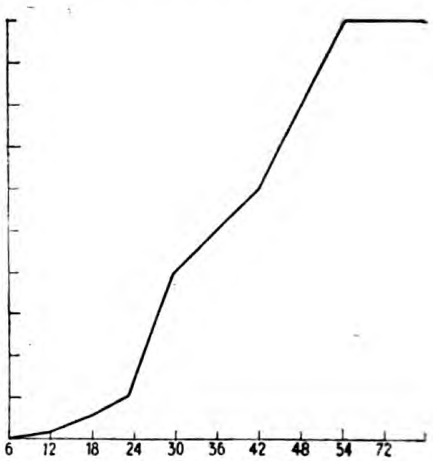


Fig. 3. Produktion von Nitriten in einfachem peptonisierten Wasser.

Ein ziemlich ähnlicher Fall war auch von Hellin konstatiert worden, welcher festgestellt hatte, daß ein beträchtlicher Unterschied zwischen den virulenten und den nicht-virulenten Vibrionen vorhanden ist, weil, während die letzteren nach 8 Tagen eine Nitritquantität von 0,05 g in 100 produzierten, die virulenten zu dieser Quantität schon nach 2 Tagen der Entwickelung gelangten und nach 3 Tagen 0,065 g in 100 produziert hatten.

Indem ich sodann einen Vergleich nach 48 Stunden der Entwickelung in Lösungen, die variable Quantitäten von Nitraten enthielten, anstellte, bemerkte ich, daß der Vibrio von Hamburg immer Ziffern gibt, die viel niedriger sind als diejenigen eines vor kurzer Zeit isolierten Vibrio und daß die Nitritproduktion proportional geringer ist in dem Maße, wie die Quantität des Nitrats in dem Kulturboden zunimmt.

Es würde sich also folgendes ergeben:

1) Die Produktion der Nitrite wird durch die Gegenwart von Nitraten in dem Nährboden beträchtlich begünstigt.

2) Die produzierte Quantität von Nitriten ist unabhängig von der Quantität an Nitrat, welches in dem Nährboden gegenwärtig ist, in den Grenzen von 0,25 bis 1 g in 100.

3) Die produzierten Nitrite nehmen, wenn eine Ziffer erreicht ist, die sich bei meinen Versuchen konstant hielt, in der Folge bei der weiteren Entwickelung des Keimes nicht zu, wenn die Beobachtungen auch auf zwei weitere Tage ausgedehnt werden.

4) Die Quantität der in einer Kultur produzierten Nitrite, welche Nitrate in größeren Verhältnissen als zu 1 Proz. enthält, ist umgekehrt proportional zu der Quantität der Nitrate, die dem Nährboden zugesetzt sind, was wahrscheinlich der behinderten Entwickelung zuzuschreiben ist.

5) Die Produktion der Nitrite ist viel beträchtlicher, wenn das Nitrat den schon entwickelten Kulturen zugesetzt ist.

6) Die Anbequemung in einem Boden mit Nitrat beeinflußt nicht merklich die reduzierende Wirksamkeit des Keimes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7) Der vor kurzer Zeit vom Menschen her isolierte Vibrio besitzt in höchstem Grade das Vermögen, die Nitrate zu Nitriten zu reduzieren.

8) Dieses Reduktionsvermögen wird geschwächt durch das saprophytische Leben des Keimes, und die Unterschiede treten um so deutlicher hervor in den Kulturen, welche größere Quantitäten von Nitraten enthalten.

Kulturen in peptonisiertem Wasser mit Zusatz von Nitriten.

Aus den oben dargelegten Versuchen geht in überzeugender Weise die Eigenschaft des Keimes hervor, Nitrite sowohl in einfachem peptonisierten Wasser als auch in peptonisiertem Wasser, zu welchem eine variable Quantität von Nitraten zugesetzt ist, zu produzieren, weswegen es mir von Wichtigkeit erschien, weitere Untersuchungen hinsichtlich der Modalitäten der Entwickelung der Choleravibrionen in peptonisiertem Wasser, zu welchem Nitrite zugesetzt sind, und hinsichtlich der Variationen, die infolge dieser Entwickelung der Nährboden erfährt, auszuführen.

Der von mir zu diesem Zwecke präparierte Boden war analog demjenigen, der schon bei den vorhergehenden Versuchen angewandt worden war, nur setzte ich vor der Sterilisation verschiedene Quantitäten von Natriumnitrit zu, welche, wie die Bestimmungen zeigten, 0,0285 g, 0,170 g oder 0,5 g salpetrige Säure in 100 darstellten.

Die Quantität der zugesetzten Nitrite war eine solche, daß sie eine Beobachtung hinsichtlich der Entwickelung des Keimes in Böden gestattete, welche respektive geringere, ungefähr gleiche oder größere Quantitäten enthielten, als diejenigen waren, die infolge der Entwickelung des Keimes in Böden mit Nitraten bei den vorhergehenden Beobachtungen gefunden wurden. Die Methode, die bei der Impfung und der folgenden Dosierung der Nitrite befolgt wurde, war dieselbe, wie bei der ersten Versuchsreihe.

Die kolorimetrischen Ablesungen wurden immer mit denjenigen verglichen, die sich direkt durch Tuben ergaben, welche sterile Kulturböden enthielten, die eine analoge Behandlung erfahren hatten, wie die in Untersuchung stehenden Kulturen (Aufbewahrung im Thermostaten, Sterilisation usw.).

Ich gebe die erhaltenen Resultate in folgender Tabelle wieder:

Produktion von Nitriten in peptonisiertem Wasser mit Zusatz von Nitriten.

	Tage der Entwickelung	Peptonisiertes Wasser mit Zusatz von					
		0,0285 g salpetriger Säure in 100		0,170 g salpetriger Säure in 100		0,5 g salpetriger Säure in 100	
		Salpetrige Säure gefunden pro 100 ccm	Salpetrige Säure produziert pro 100 ccm	Salpetrige Säure gefunden pro 100 ccm	Salpetrige Säure produziert pro 100 ccm	Salpetrige Säure gefunden pro 100 ccm	Salpetrige Säure produziert pro 100 ccm
1	3	0,032 g	0,0035 g	0,1775 g	0,0075 g	0,5 g	0,0 g
2	5	0,0332 „	0,0047 „	0,185 „	0,015 „	0,5 „	0,0 „
3	7	0,0336 „	0,0057 „	0,194 „	0,024 „	0,5 „	0,0 „
4	9	0,0342 „	0,0057 „	0,20 „	0,03 „	0,5 „	0,0 „
5	15	0,0374 „	0,0089 „	0,36 „	0,19 „	0,5 „	0,0 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es muß bemerkt werden, daß die dem Boden zugesetzten Nitrite stets ansehnliche Quantitäten von Nitraten enthielten, welche durch die Reaktionen mit Brucin und Diphenylamin nachweisbar waren, und daß die Entwickelung des Keimes üppig war in den Böden, welche 0,0285 g und 0,170 g salpetrige Säure in 100 enthielten, während sie kaum deutlich hervortrat in denen, welche 0,5 g salpetrige Säure in 100 enthielten.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Produktion der salpetrigen Säure auch in den Kulturböden nachweisbar ist, welche Natriumnitrit enthalten, aber in Quantitäten, die stets geringer sind als diejenigen, die in den Böden nachzuweisen sind, welche Natriumnitrat enthalten. Jedoch ist sowohl die Quantität des totalen Nitrits als auch diejenige des produzierten direkt proportional zu der Quantität an Natriumnitrit, welches dem Nährboden zugesetzt ist, immer wenn diese Quantität nicht größer ist als die maximale, die vorkommendenfalls der Keim fähig ist, von sich aus aus den Böden mit Nitraten zu produzieren.

Die Entwickelung des Keimes in peptonisiertem Wasser, welches 0,5 Proz. salpetrige Säure enthält, hat keine Produktion einer weiteren Quantität von Nitriten gegeben, und in diesem Falle sind die Ablesungen, die an den entwickelten Kulturen, auch wenn sie von 6 zu 6 Stunden und an drei aufeinanderfolgenden Tagen stattfanden, stets denjenigen gleich gewesen, die sich nach Maßgabe der sterilen Böden ergaben.

Dies Faktum ist um so bedeutungsvoller, wenn man erwägt, daß in den erwähnten Böden, wenn darin auch keine Produktion von salpetriger Säure vorhanden ist, sich andere Produkte nachweisen ließen, die, wie wir hernach darlegen werden, gerade von der biologischen Wirksamkeit des Keimes herrühren (Indol).

Um die weitere Produktion von Nitriten in den Böden, die schon bis zu 0,170 g salpetriger Säure in 100 enthalten, zu erklären, ist es nicht möglich, wenn man die beträchtliche Quantität produzierten Nitrits, die aus der Tabelle ersichtlich ist, in Betracht zieht, anzunehmen, daß diese von dem Pepton des Nährbodens herrührt, welches, wie aus dem ersten Teil meiner Untersuchungen hervorgeht, imstande ist, nach 48 Stunden der Entwickelung der Choleravibrionen nur 0,01 g in 100 salpetrige Säure zu liefern. Es muß an die immer ziemlich beträchtliche Quantität von Nitrat gebunden sein, welche in den Nitriten enthalten ist, wie indirekt durch die Resultate meiner Untersuchungen bewiesen wird, aus welchen mit Sicherheit hervorgeht, daß die Quantität der Nitrite neuer Produktion immer viel größer gewesen ist in den Böden, die die größte Quantität von Nitrit enthielten, wofern jedoch diese nicht schon a priori größer war als jene Maximalquantität, die von dem Keime selbst in den Böden mit Nitraten produziert wurde.

Es würde sich also folgendes ergeben:

1) Die Produktion der Nitrite seitens der Choleravibrionen bekundet sich auch in den Böden, die schon Nitrite enthalten, bis zu einer gewissen Grenze.

2) Die Produktion von Nitriten in solchen Fällen ist proportional zu den Nitriten, die vorher den Nährböden zugesetzt sind, und rührt wahrscheinlich von den Nitraten her, die in den von mir angewandten Nitriten enthalten waren.

3) Wenn die Quantität von Nitriten, die in dem Nährboden enthalten sind, gewisse Grenzen erreicht, so findet keine weitere Produktion von Nitriten statt, wenn auch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Entwickelung des Keimes und der Nachweis anderer Produkte, die von dessen biologischer Wirksamkeit herrühren, noch möglich ist.

Kulturen der Choleravibrionen in peptonisiertem Wasser mit Zusatz von Nitraten und Nitriten.

Zur Vervollständigung der oben dargelegten Versuche habe ich es für wichtig erachtet, die Entwickelung des Keimes und die dabei erfolgende Produktion von Nitriten in peptonisiertem Wasser zu studieren, welches gleichzeitig 1,1 Proz. Natriumnitrat und variable Quantitäten salpetrige Säure, welche 0,1 g und 0,35 g in 100 entsprechen, enthält.

Ich gebe in folgenden Tabellen die erhaltenen Resultate wieder:

Produktion von Nitriten in peptonisiertem Wasser mit Zusatz von Nitraten und Nitriten.

Peptonisiertes Wasser, welches 1 Proz. Natriumnitrat und 0,10 g salpetrige Säure in 100 enthält			Peptonisiertes Wasser, welches 1 Proz. Natriumnitrat und 0.35 g salpetrige Säure in 100 enthält		
Tage der Entwickelung	Salpetrige Säure gefunden pro 100 ccm	Salpetrige Säure produziert pro 100 ccm	Tage der Entwickelung	Salpetrige Säure gefunden pro 100 ccm	Salpetrige Säure produziert pro 100 ccm
4	0,15 g	0,05 g	10	0,3724 g	0,0224 g
5	0,20 „	0,1 „	12	0,3730 „	0,0230 „
6	0,24 „	0,14 „	14	0,3736 „	0,0236 „
8	0,25 „	0,15 „	16	0,3742 „	0,0222 „
10	0,30 „	0,2 „	19	0,3756 „	0,0256 „
13	0,32 „	0,22 „	21	0,3762 „	0,0262 „
15	0,35 „	0,25 „			
17	0,35 „	0,25 „			
20	0,35 „	0,25 „			

Aus diesen Tabellen geht hervor, daß die Produktion von salpetriger Säure neuer Bildung viel größer ist in dem Boden, der nur 0,10 Proz. salpetrige Säure enthält; diese Produktion ist progressiv, fast gleichmäßig und erreicht ihr Maximum nach 15 Tagen der Entwickelung in 0,35 g totaler salpetriger Säure in 100, welches sich dann bei der weiteren Entwickelung des Keimes unverändert erhält.

Diese Ziffer entspricht andererseits dem Maximum von Nitriten, die in den Böden produziert werden, welche nur Natriumnitrat im Verhältnis des Maximalprozents enthalten, das gerade nach 15 Tagen der Entwickelung erreicht wird.

In dem Boden, der schon 0,35 Proz. salpetrige Säure enthält, ist die Produktion von Nitrit neuer Bildung eine minimale und erhält sich als solche auch nach 20 Tagen der Entwickelung. Es muß noch hinzugefügt werden, daß, während die Entwickelung des Keimes in dem ersten Boden sehr üppig ist, so daß sie schon nach 24 Stunden die Bildung eines reichlichen Häutchens ergibt, sie in dem zweiten Boden sehr langsam und kümmerlich ist.

Es läßt sich daher folgendes schließen:

1) Die Produktion von Nitriten neuer Bildung in den Böden, welche Nitrate und Nitrite enthalten, ist umgekehrt proportional, in den schon oben erwähnten Grenzen, zu der Quantität der Nitrite, die in dem Nährboden enthalten sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) Die Totalquantität der gegenwärtigen Nitrite, ausgedrückt in salpetriger Säure, übersteigt niemals beträchtlich die Maximalquantität von Nitriten, die in den Böden produziert werden, die nur Nitrite enthalten.

Produktion von Indol.

Um das Studium der Biologie der Choleravibrionen zu vervollständigen, habe ich es für unerläßlich erachtet, gleichzeitig mit allen den oben erörterten Untersuchungen auch die Produktion des Indols gerade in bezug auf die angewandten Nährböden zu studieren.

Es ist allgemein bekannt, daß eine der wichtigsten biologischen Eigenschaften des Choleravibrio, welcher in peptonisiertem Wasser kultiviert wird, die Bildung des sogenannten Nitrosoindols ist, welches sich durch Zusatz von Schwefelsäure nachweisen läßt und welches von der gleichzeitigen Gegenwart von Indol und von salpetrigsauren Salzen herrührt, die der Vibrio durch Reduktion des Kulturbodens zu produzieren vermag.

Die Reaktion des Indols wurde besonders hinsichtlich einiger Fehlerquellen, die die Reaktion verhüllen oder aber verhindern können, schon eingehend von Bleisch studiert, besonders auch weil man dieser Reaktion eine große Bedeutung bei der unterscheidenden Diagnose der Choleravibrionen von den choleraähnlichen Vibrionen zuschrieb. Derselbe Bleisch lenkte schon die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung hin, welche beträchtliche Quantitäten von Nitraten und Nitriten, unabhängig von anderen Ursachen, für die Reaktion des Cholerarots haben können.

In den verschiedenen von mir angestellten Versuchsreihen war es mir möglich, ein systematisches Studium hinsichtlich der Produktion des Nitrosoindols in den verschiedenen angewandten Böden durchzuführen. Um die bei den einzelnen Versuchen erlangten Resultate klarer zu machen, habe ich es für geeignet gehalten, dieselben hier zusammenzufassen.

Die ersten Versuche wurden angestellt in einfachem peptonisierten Wasser, welchem Kochsalz zugesetzt war, einem Nährboden, in welchem, wie ich schon vorhin gesagt habe, nur Spuren von nachweisbaren Nitraten vor der Entwickelung der Choleravibrionen mit den charakteristischen Reaktionen vorhanden sind.

In solchen Böden beginnt die Kultur der Choleravibrionen eine Produktion von Nitrosoindol, welche durch Zusatz von Schwefelsäure nachweisbar ist, schon nach den ersten 6 Stunden der Entwickelung hervorzurufen; die Reaktion wird infolge der weiteren Entwickelung immer klarer und stärker hervortretend und erreicht ihr Maximum nach 42 Stunden der Entwickelung, worauf sie dann konstant bleibt.

Es ist zu beachten, daß nach gleichzeitigen Untersuchungen die Dosierung der Nitrite nach den ersten 6 Stunden der Entwickelung erfolgte, zu welchem Zeitpunkte also nur Spuren der Reaktion des Cholerarots vorhanden zu sein begannen, im Betrage von 0,00005 g in 100; sie nahm in der Folge zu, erreichte 0,0065 g in 100 nach 36 Stunden, während die Reaktion recht deutlich wurde, und 0,008 g in 100 nach 42 Stunden, entsprechend dem Maximum der Reaktion des Cholerarots. In der Folge nahm die Quantität der salpetrigen Säure immer weiter zu, ohne jedoch einigen Einfluß auf die Reaktion des Indols zu bekunden.

Es würde sich also ergeben, daß die Reaktion des Indols sich schon in Gegenwart einer minimalen Quantität salpetriger Säure zu erkennen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gibt, daß sie sich mit der Zunahme der salpetrigen Säure bis zu einer gewissen Grenze verstärkt, daß sie aber dann ihr Maximum erreicht, unabhängig von der weiteren Produktion salpetriger Säure.

Die Nachforschung nach dem Cholerarot in den Kulturen der Vibrionen in peptonisiertem Wasser mit Zusatz von Nitraten, schon in den minimalen Verhältnissen von 0,10 Proz. beginnend, hat hingegen beständig ein negatives Resultat ergeben.

In solchen Kulturen, in welchem Augenblicke der Entwickelung die Reaktion auch ausgeführt werden möge, findet niemals die charakteristische Reaktion des Cholerarots statt, sondern es erscheint statt dessen eine gelbgrünliche, beständige Färbung, welche um so gelber ist, je größer die Quantität Nitrat ist, die sich in dem Kulturboden vorfindet.

Da zu vermuten war, daß die Produktion des Cholerarots sich nicht gerade durch die Gegenwart einer beträchtlichen Quantität von Nitraten ergab, so wollte ich prüfen, ob schwächere Verdünnungen infolge der Entwickelung der Choleravibrionen die Gegenwart des Cholerarots kundgeben würden.

Ich präparierte daher eine Reihe von Röhrchen, welche verschiedene, unten angegebene Quantitäten Natriumnitrat enthielten, und untersuchte nach 48 Stunden der Entwickelung die Reaktion des Cholerarots.

Reaktion des Cholerarots bei verschiedenen Quantitäten Natriumnitrat.

Röhrchen	Natriumnitrat	Nitrosoindolreaktion
1	g 0,08 Proz.	abwesend
2	„ 0,04 „	abwesend
3	„ 0,02 „	sehr leicht
4	„ 0,01 „	sehr intensiv
5	„ 0,003 „	stark +++
6	„ 0,006 „	stark ++
7	„ 0,004 „	sehr deutlich +
8	„ 0,002 „	leicht

Die Reaktion gibt sich also nicht kund bei Verdünnungen, die über 0,04 Proz. hinausgehen, und ist am stärksten bei Verdünnungen bis zu 0,01 Proz., in welchem Falle sie eine stark hervortretende Intensität erreicht, welche niemals bei einfachem peptonisierten Wasser zustande kommt.

Es ergibt sich also, daß die Zufügung der Nitrate zu dem Nährboden bis zu einer Verdünnung von 0,01 Proz. die Reaktion sehr begünstigt und eine größere Verdünnung sie hemmt.

In ähnlicher Weise findet in peptonisiertem Wasser, dem Nitrite in den schon vorhin angegebenen Verhältnissen (0,0285 g salpetrige Säure in 100, 0,170 g in 100, 0,5 g in 100) zugesetzt sind, niemals die Reaktion des Cholerarots statt; hingegen bringt die Zufügung von Schwefelsäure eine ins Grünliche gehende Färbung zuwege, welche um so intensiver ist, je größer die Quantität des Nitrits ist.

In anderen Böden, die mit variablen Quantitäten von Nitriten von mir präpariert worden sind, habe ich feststellen können, daß die Reaktion des Cholerarots niemals bei einem Verhältnis zustande kommt, welches über 0,025 Proz. salpetriger Säure hinausgeht, und daß sie ihr Maximum bei einer Verdünnung gleich 0,005 g salpetriger Säure in 100 ergibt, welches jedoch immer geringer ist als die Färbung, die man in einfachem peptonisierten Wasser erhält.

Die Böden, denen gleichzeitig Nitrate und Nitrite zugesetzt sind, geben gleichfalls keine Reaktion; auch verändert die eine längere Zeit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

andauernde Anpassung, sowohl in Böden mit Nitraten als auch in Böden mit Nitriten, nicht merklich das Verhalten des Keimes in seinen Kulturen in Gegenwart der genannten Salze.

Nur läßt sich feststellen, daß die weiteren Umpflanzungen in peptonisiertes Wasser, die mit dem Keime geschehen, der von Böden herrührt, denen Nitrate zugesetzt sind, eine intensivere Reaktion des Cholerarots geben als die Kontrollkulturen, die sich in einfachem peptonisierten Wasser entwickelt haben.

Nachdem diese Modalitäten in betreff der Reaktion des Indols festgelegt waren, drängte sich mit Rücksichtnahme auf die Gegenwart beträchtlicher Quantitäten von Nitriten sowohl in den Kulturen, die sich in Böden mit Nitraten als auch in den Kulturen, denen Nitrite zugesetzt waren, gebildet hatten, spontan die Frage auf, ob das Fehlen des Cholerarots auf einer wirklich fehlenden Produktion von Indol seitens des Keimes oder vielmehr auf den Verbindungen beruhte, die sich durch den Zusatz von Schwefelsäure gebildet hatten, welche ihrerseits fähig gewesen wären, die Reaktion des Cholerarots zu verhüllen oder zu verhindern.

Da diese zweite Hypothese sich auch wegen des Faktums geltend machte, daß infolge des Zusatzes von Schwefelsäure zu den genannten Kulturböden eine deutliche Entwickelung von nitrosen Dämpfen stattfand, welche, indem sie sich von der Flüssigkeit los machten, die unteren Schichten der in dem Probierröhrchen enthaltenen Luft in unmittelbarem Kontakt mit der Kulturflüssigkeit erfüllten.

Um mir Rechenschaft über den wahren Grund der fehlenden Reaktion zu geben, stellte ich eine Reihe von Versuchen an, die ich hier kurz zusammenfasse.

Vor allem wollte ich mich vergewissern, ob die Gegenwart von beträchtlichen Quantitäten von Nitraten oder von Nitriten in den Kulturböden, welche Nitrosoindol enthielten, fähig wäre, die Reaktion zu verhüllen, und setzte zu diesem Zweck zu einer Kultur der Choleravibrionen in peptonisiertem Wasser von 48-stündiger Entwickelung, welche schon deutlich die charakteristische Reaktion des Cholerarots zeigte, resp. Kaliumnitrat und Kaliumnitrit oder gleichzeitig beide Substanzen in dem Verhältnis von 2 Proz. bei jedem Salze zu.

Bei diesem Verfahren zur Untersuchung des Cholerarots ergab sich, daß die Reaktion noch nachweisbar war, wenn auch in einer etwas weniger deutlichen Weise, bei den Kulturen, zu denen das Nitrat zugesetzt war, aber sich nicht zu erkennen gab in den Kulturen mit Nitraten und Nitriten zusammen.

Ich konnte noch beobachten, daß in ähnlicher Weise die Zufügung des Nitrats in denselben Verhältnissen zur Flüssigkeit, in der die Reaktion des Cholerarots bei dem Zusatz von Schwefelsäure schon stattgefunden hatte, das schon zustande gekommene Rot nicht verschwinden läßt, während das Gegenteil bei dem Zusatz der Nitrite oder der Nitrate und Nitrite zusammen eintritt.

Um jede mögliche Fehlerquelle zu beseitigen, habe ich dieselben Versuche bei Flüssigkeiten wiederholt, die künstlich mit dem Zusatz von Indol und von Spuren von Nitriten präpariert waren; die Resultate waren vollständig übereinstimmend mit den vorhergehenden.

Es ergibt sich also, daß die Quantität Nitrite, die in den Kulturen der Choleravibrionen in Böden mit Nitraten und Nitriten oder in Böden mit Nitriten, mögen diese zugesetzt sein oder sich aus Böden mit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nitraten infolge der Entwickelung der Vibrionen selbst gebildet haben, enthalten ist, die Fähigkeit besitzt, die Reaktion des Cholerarots zu hemmen.

Um mich andererseits zu vergewissern, ob in den Kulturen, welche Nitrate und Nitrite enthalten, sich das Nitrosoindol gebildet hätte, habe ich diese Substanz mit verschiedenen Mitteln zu extrahieren gesucht, indem ich hierbei Rücksicht nahm auf die großen Schwierigkeiten, welche bei der direkten Elimination der Nitrate und der Nitrite aus den Kulturen eintraten.

Das Verfahren, das meinem Zweck am besten entsprochen hat, ist dasjenige der Separation mittels der Destillation gewesen.

Um dasselbe auszuführen, wurden die Kulturen in Erlenmeyer-Kolben stark alkalinisiert und dann dem Destillieren unterworfen, bis sich eine gewisse Quantität Material ergab, die zu den Untersuchungen genügte (10—15 ccm auf 100 Kultur).

Das Destillat der Kulturen in einfachem peptonisierten Wasser gab beständig die Reaktion des Cholerarots jedesmal dann, wenn eine solche Reaktion direkt durch die Kulturen erhalten wurde. Dies ließ vermuten, daß bei einem solchen Destillat außer dem Uebergang des Indols trotz der vorhergehenden Alkalisierung auch der Uebergang der zur Reaktion notwendigen salpetrigen Säure stattfand. Deshalb suchte ich die Gegenwart der Nitrite im Destillat selbst festzustellen, was zu einem völlig negativen Resultate führte. Dies läßt vermuten, daß höchstwahrscheinlich mit der Destillation außer dem Uebergang des Indols auch der Uebergang kleiner Quantitäten salpetriger Säure stattfindet, welche hinreichend sind, um die Reaktion des Cholerarots zu geben.

Andererseits würde das Fehlen der charakteristischen Reaktion der Nitrite mit dem Griesschen Reagens in Anbetracht der ausgezeichneten Empfindlichkeit dieser Methode die Vermutung rechtfertigen, daß die kleine Quantität von Nitriten, die ohne Zweifel in das Destillat übergegangen sind, in einer solchen Verbindung an das destillierte Indol gebunden ist, daß sie die Reaktion nach der Methode von Gries nicht ergibt.

Es ist jedoch zu beachten, daß, wenn der Zusatz von Schwefelsäure unter solchen Bedingungen beständig die Reaktion des Nitrosoindols gibt, die Intensität der Reaktion nicht proportional zu der in dem Destillat gegenwärtigen Quantität des Indols ist; selbst die schwächste Reaktion infolge des ausschließlichen Zusatzes der Schwefelsäure verstärkt sich in sehr deutlicher Weise durch den Zusatz einer kleinen Quantität einer Nitritlösung zu 0,01 Proz.

Es ergibt sich also, daß die Quantität von Nitriten, welche offenbar in das Destillat von Cholerakulturen in einfachem peptonisierten Wasser, vielleicht an das Indol gebunden, übergeht, wirklich schwach und weit geringer ist als diejenige, welche erforderlich ist, damit sich die Reaktion in ihrer ganzen Intensität einstelle.

In ähnlicher Weise hat das Destillat der Kulturen in peptonisiertem Wasser, dem variable Mengen von Nitriten, Nitraten oder Nitriten und Nitraten zugleich, in denselben Verhältnissen wie bei den vorhergehenden Untersuchungen, zugesetzt waren, hinsichtlich der von mir studierten Choleravibrionen stets in deutlicher Weise die Reaktion des Nitrosoindols gegeben. Hingegen hat das Destillat derjenigen Böden, welche stets beträchtliche Quantitäten von Nitriten enthielten, die zugesetzt waren oder sich aus den Nitraten gebildet hatten, gleichzeitig stets ein positives Resultat hinsichtlich der Prüfung auf salpetrige Säure gegeben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ist also anzunehmen, daß in den Böden, welche beträchtliche Quantitäten Nitrate und Nitrite enthalten, die Entwickelung der Choleravibrionen die Bildung von Indol bestimmt, während die Reaktion durch die Gegenwart einer beträchtlichen Quantität von Nitrit verhüllt wird.

Nebenhergehende Versuche, die mit dem Destillat von Kulturen des Bacterium coli, denen vorher salpetrige Säure zugesetzt oder nicht zugesetzt war, angestellt wurden, haben die Resultate, die über die Reaktion des Indols im Destillat erhalten worden waren, bestätigt. Es findet deutlich die Reaktion bei ausschließlicher Zufügung von Schwefelsäure dann statt, wenn vorher Nitrite zugesetzt waren, oder bei Zufügung von Schwefelsäure und Nitriten zum Destillat der ursprünglichen Kulturen.

Es läßt sich also folgendes schließen:

1) Die Reaktion des Indols in den Kulturen in einfachem peptonisierten Wasser erscheint schon nach 6 Stunden und erreicht ihr Maximum bei ungefähr 42 Stunden der Entwickelung, d. h. also, früher als die Maximalquantität der Nitrite erreicht wird, die der Keim zu produzieren fähig ist.

2) Die Reaktion des Indols in den Kulturen, die sich in Nitratböden entwickelt haben, bekundet sich nur dann, wenn die Quantität des Nitrats, welches zu dem peptonisierten Wasser zugefügt ist, weniger als 0,4 Proz. beträgt, und ist am größten bei den Verdünnungen zu 0,01 Proz.

3) Die Reaktion des Indols in den Kulturen, die sich in den Böden mit Nitriten entwickelt haben, erhält man niemals, wenn diese eine Quantität enthalten, die höher ist als 0,025 Proz. salpetriger Säure.

4) Der Zusatz von Nitraten zu den Kulturen in peptonisiertem Wasser, in welchen die Reaktion des Indols stattgefunden hatte, hemmt sie niemals und verhüllt sie niemals in beträchtlicher Weise: die Zusetzung der Nitrite hingegen hemmt sie, wenn die Reaktion sich noch nicht kund gegeben hat, und, wenn sie sich schon kund gegeben hat, läßt sie sie verschwinden.

5) In dem Destillat der Kulturen der Choleravibrionen in einfachem peptonisierten Wasser oder in solchem, welchem Nitrate oder Nitrite zugesetzt sind, findet stets die Reaktion des Cholerarots bei ausschließlichem Zusatz von Schwefelsäure statt.

6) In dem Destillat der Kulturen der Choleravibrionen in einfachem peptonisierten Wasser, wenn auch die Reaktion des Cholerarots bei ausschließlichem Zusatz von Schwefelsäure stattfindet, bekundet die Reaktion von Gries nicht die Gegenwart von salpetriger Säure.

7) Die Produktion des Indols seitens der Choleravibrionen ist unabhängig von dem Reduktionsvermögen der Nitrate, weil sie, auch in Gegenwart einer beträchtlichen Quantität von Nitraten oder Nitriten, selbst wenn sie nicht fähig sind, das Nitrat zu reduzieren, die Eigenschaft, Indol zu produzieren, bewahren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bibliographie.

Petri, Ueber den Gehalt der Nährgelatine an Salpetersäure. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 5. 1889. p. 457.)
—, Reduktion von Nitraten durch die Cholerabakterien. (Ebenda. p. 561.)
Emmerich und Touboi, Cholera asiatica, eine durch Cholerabacillen verursachte Nitritvergiftung. (Münch. med. Wochenschr. 1893.)
Bleisch, Ueber einige Fehlerquellen bei Anstellung der Cholerarotreaktion und ihre Vermeidung. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.)
Hellin, Verhalten der Cholerabacillen in aëroben und anaëroben Kulturen. (Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894.)
Burri und Stutzer, Ueber nitratzerstörende Bakterien und den durch dieselben bedingten Stickstoffverlust. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 1. 1895. p. 257.)
Dieudonné, Beiträge zur Nitritbildung der Bakterien. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 11. 1896.)
Maassen, Die Zersetzung der Nitrate und Nitrite durch die Bakterien. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 18. 1911.)
Emmerich, Nitrite, salpetrige Säure und Stickoxyd als Choleragifte. (Berlin. klin. Wochenschr. 1909.)
Pelz, Ueber Nitritbildung durch Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911.)

Nachdruck verboten.

Beiträge zur sogenannten Mutation bei Choleravibrionen.

[Aus dem Hauptstädtischen bakteriologischen Institut zu Budapest (Vorstand: Universitätsdozent B. Vas).]

Von Dr. **Eugen Csernel.**

Schon längst wurde die Beobachtung gemacht, daß die Choleravibrionen außer den typischen auch atypische, morphologisch differierende Kolonieen bilden können. Bei Nachprüfung dieser Erscheinung tauchten nun in den letzten Jahren neue Gesichtspunkte auf.

Wertvoll und interessant ist die diesbezügliche Arbeit von Baerthlein, die er auf der V. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie referierte, und in der er die verschiedenen Formen der Choleramutation und jene „Gesetzmäßigkeit" beschreibt, mit der sich diese Erscheinung unter gegebenen Umständen immer wieder zeigt.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit dieser Frage Ph. Eisenberg (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66), von dessen Publikation ich leider erst jetzt — beim Abfassen meiner Arbeit — Kenntnis erhielt. Seine Untersuchungsergebnisse decken sich in vielen Punkten mit den meinigen.

Anläßlich der in den Jahren 1910/911 in Budapest vorgekommenen Cholerafällen, deren Untersuchung das hauptstädtische bakteriologische Institut ausführte, hatte ich Gelegenheit, eine Anzahl von Cholerastämmen mit Bezug auf die Mutation und Variation zu untersuchen.

Zu meinen Untersuchungen habe ich die folgenden Cholerastämme benutzt (s. Tabelle I).

Die Technik der Untersuchungen war kurz folgende: Damit ich den zum Nachweis der Bakterienmutationen nötigen „Ausgangspunkt", das ist die von Johannsen erwähnte „reine Linie" bekomme, wählte ich das Verfahren der sukzessiven Isolierung der einzelnen Cholerakolonieen auf Agarplatten. Eine andere Methode, wie z. B. das Burrische Tuscheverfahren, erwies sich mir als nicht geeignet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

No.	Bezeichnung des Stammes	Bemerkung	No.	Bezeichnung des Stammes	Bemerkung
1	34 (911)	Aus dem Inhalt einer Dünndarmschlinge.	23	172 (911)	Aus dünnflüssigem Stuhl.
2	44 (910)	Aus dem Stuhl gezüchtet.	24	173 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.
3	48 (911)	Aus Reiswasser ähnlichem Stuhl.	25	175 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.
4	49 (910)	Aus dünnflüssigem blutigen Stuhl.	26	177 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.
5	50 (911)	Aus dem Stuhl gezüchtet.	27	219 (911)	Aus Reiswasser ähnlichem Stuhl.
6	51 (910)	Aus dem Stuhl eines Bacillenträgers.	28	230 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.
7	52 (911)	Aus dem Stuhl eines Bacillenträgers.	29	235 (911)	Aus dem Stuhl eines klinisch geheilten Cholerakranken.
8	62 (911)	Aus dem Stuhl eines an Cholera Gestorbenen.	30	290 (911)	Aus Reiswasser ähnlichem Stuhl.
9	75 (911)	Aus dem Erbrochenen gezüchtet.	31	361 (911)	Aus dünnflüssigem braunen Stuhl.
10	78 (911)	Aus dem Inhalt einer Dünndarmschlinge.	32	362 (911)	Aus dünnflüssigem braunen Stuhl.
11	82 (910)	Aus Reiswasser ähnlichem Stuhl.	33	446 (911)	Aus dem Stuhl eines klinisch geheilten Cholerakranken.
12	88 (911)	Aus grünem dünnflüssigen Stuhl.	34	468 (911)	Aus dem konsistenten Stuhl eines Bacillenträgers.
13	89 (911)	Aus dünnflüssigem blutigen Stuhl.	35	523 (911)	Aus dünnflüssigem blutigen Stuhl.
14	91 (911)	Aus dem Stuhl eines Bacillenträgers.	36	524 (911)	Aus Reiswasser ähnlichem Stuhl.
15	97 (910)	Aus dünnflüssigem Stuhl.	37	552 (911)	Aus dem Stuhl eines Bacillenträgers.
16	119 (910)	Aus breiigem braunen Stuhl.	38	565 (911)	Aus dünnflüssigem Stuhl.
17	131 (911)	Aus dünnflüssigem Stuhl.	39	Duna (910)	Aus Donauwasser gezüchtet.
18	135 (911)	Aus dünnflüssigem Stuhl.	40	Kolle	Ein alter Laboratoriumsstamm.
19	140 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.			
20	146 (911)	Aus konsistentem Stuhl eines Bacillenträgers.			
21	152 (911)	Aus dem Stuhl eines an Cholera Gestorbenen.			
22	153 (911)	Aus dem Stuhl eines an Cholera Gestorbenen.			

Die auf der Agarplatte gewonnene typische, helle Cholerakolonie wurde vor allem auf alkalische Agarröhrchen überimpft, dann von diesen am 12., 15., 20., 30. und 60. Tage auf Agarplatten eine Aussaat angelegt, und letztere nunmehr nach 24 Stunden untersucht.

Als Nährboden wählte ich den alkalischen Agar, welcher bekanntlich der am meisten in Gebrauch stehende und brauchbarste Nährboden bei den Choleruntersuchungen ist, darum, weil auf demselben die Beobachtung der einzelnen Kolonieen ziemlich leicht ist.

Baerthlein unterscheidet unter den Cholerakolonieen auf der Agarplatte drei Formen:

1) Helle, bläulich opaleszierende, stets aus grazilen Vibrionen bestehende Kolonien.

2) Gelblichweiße, undurchsichtige Kolonieen, welche denen des Bact. coli ähnlich sind und aus kurzen, plumpen, sich bipolar färbenden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Stäbchen, oder aber aus langen, sich eigentümlich segmentiert färbenden, stark gekrümmten Bakterien bestehen.

3) Die bereits von Kolle beschriebenen, sogenannten ringförmigen Kolonieen mit einem undurchsichtigen Zentrum und umgeben von einer hellen Zone. In diesen Kolonieen findet man zarte, schlanke, sich gleichmäßig färbende Kommabacillen.

„Diese Veränderungen zeigen sowohl in bezug auf Kolonieenform, wie hinsichtlich der Morphologie der Individuen und ihrer biologischen Eigenschaften eine ausgesprochene Konstanz."

Die wichtigsten Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen fasse ich in der folgenden Tabelle zusammen.

Tabelle II.
Mutation der Choleravibrionen nach Baerthlein.

Bezeichnung des Stammes	Alter der Cholerakultur vor der Aussaat	Ergebnis der Aussaat auf Agar
44 (910)	60 Tage	a) helle Kolonieen: Kleine, sich gut färbende Vibrionen. b) ringförmige Kolonieen: Kleine, s. g. f.[1]) Vibrionen. c) helle granulierte Kolonieen: Kleine, s. g. f. Vibrionen.
51 (910)	13 „	a) helle Kolonieen: Grazile, s. g. f. Vibrionen. b) ringförmige Kolonieen: Grazile, s. g. f. Vibrionen. c) coliartige Kolonieen: Kleine gekrümmte, s. g. f. Stäbchen.
78 (911)	30 „	a) helle Kolonieen: Kleine Vibrionen und Coccobacillen-Formen. b) gelbe Kolonie mit heller Randkrause: Große, s. g. f. Vibrionen.
83 (911)	18 „	a) helle Kolonieen: Kleine grazile, s. g. f. Vibrionen. b) ringförmige Kolonieen: Kleine grazile, s. g. f. Vibrionen.
135 (911)	13 „	a) helle Kolonieen: Kleine Vibrionen und kleine ovoide. b) coliartige Kolonieen: Kleine Vibrionen und kleine s. g. f.
152 (911)	20 „	a) helle Kolonieen: Kleine grazile, s. g. f. Vibrionen. b) gelblich-weiße Kolonieen: Kleine plumpe, s. g. f. Vibrionen.
153 (911)	27 „	a) helle Kolonieen: Große dünne, s. g. f. Vibrionen. b) gelblich-weiße Kolonieen: Kleine plumpe Vibrionen, die sich schlecht färben.
173 (911)	27 „	a) helle Kolonieen: Kleine grazile Vibrionen, die sich schlecht färben. b) gelblich-weiße Kolonieen: Kleine grazile Vibrionen, die sich gut färben. c) ringförmige Kolonieen: Kleine grazile Stäbchen.
230 (911)	30 „	a) helle Kolonieen: Kleine, s. g. f. Vibrionen u. ovoide Stäbchen. b) coliartige Kolonieen: Große plumpe, sich segmentiert färbende Vibrionen.
446 (911)	70 „	a) helle Kolonieen: s. g. f. Coccobacillen-Formen. b) coliartige Kolonieen: Coccobacillen-Formen.
523 (911)	71 „	a) helle Kolonieen: Kleine, s. g. f. plumpe Vibrionen und ovoide Stäbchen. b) coliartige Kolonieen: Kleine plumpe Bacillen.
524 (911)	30 „	a) helle Kolonieen: Kleine, s. g. f. Vibrionen. b) ringförmige Kolonieen: Dünne, s. g. f. Vibrionen.
Kolle	20 „	a) helle Kolonieen: Kleine, s. g. f. Vibrionen. b) ringförmige Kolonieen: Kleine, s. g. f. Vibrionen.

1) sich gut färbende.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ist aus dieser Tabelle ersichtlich, daß sich bei fast $^1/_3$ der Stämme die sogenannte „Mutation" zeigte, d. h. es entwickelten sich auf der Agarplatte nach 24 Stnnden nicht nur helle, sondern auch ringförmige, fein granulierte, coliartige Kolonieen, außerdem solche von blasser, gelblicher Farbe. Dieser Charakter ist jedoch nicht konstant, insofern die blaue Farbe beim Weiterimpfen ins intensiv Gelbe oder ins Weiße überschlägt.

Daß ich diese Mutation nur in ca. 30 Proz. der Cholerastämme beobachtete, hängt vielleicht davon ab, daß ich ausschließlich mit „hellen" Kolonieen arbeitete. Vielleicht hätte ich mit gelben Kolonieen einen größeren Prozentsatz erhalten, da dieselben — wie Baerthlein behauptet — häufiger Mutationserscheinungen zeigen als die übrigen.

Bürger (Königsberg) beobachtete bei Untersuchung von 15 Cholera- und 40 anderen Vibrionenkulturen nur zweimal die Baerthleinsche Mutation.

Was die morphologischen Eigenschaften der Individuen dieser mutierten Kolonieen betrifft, so decken sich meine Befunde mit denen Baerthleins nicht.

In den hellen Kolonien finden sich nämlich nicht immer, sondern nur häufig kleine, grazile Vibrionen; es gibt nämlich helle Kolonieen, die auch aus langen, dünnen, oder aber aus kleinen, plumpen Vibrionen bestehen; seltener findet man sogenannte ovoide Stäbchen. Ich beobachtete sogar, daß in einigen Fällen in hellen Kolonieen mit kleinen typischen Vibrionen nach ihrer Weiterimpfung nach 24 Stunden nur Coccobacillen oder plumpe Vibrionen zu sehen waren. Auch umgekehrt fand ich — sogar häufiger — in Kolonieen mit Coccobacillen und plumpen Vibrionen nach der Ueberimpfung nur grazile Vibrionen.

In den coliartigen Kolonieen fand ich nicht nur kurze, dicke, bipolar oder segmentiert sich färbende Stäbchen, sondern auch von Fall zu Fall kleine, grazile Vibrionen.

Aehnliches sah ich auch in ringförmigen Kolonieen.

Die auf Agarplatten ausgesäten Kolonieen habe ich nicht nur nach 24 Stunden, sondern — bei Zimmertemperatur aufbewahrt — auch nach mehreren Tagen untersucht, und beobachtete hierbei folgendes: Auf Agarplatten, welche nach 24 Stunden morphologisch gleichförmig aussehende Kolonieen aufwiesen, sah ich, daß die Cholerakolonieen nach 3 bis 36 Tagen die verschiedenartigsten Formen annehmen können, und zwar teilweise die schon oben erwähnten vier typischen und außerdem noch eine Anzahl von Uebergangsformen.

Wie aus den Ergebnissen dieser III. Tabelle zu ersehen ist, bleibt ein Teil der von Anfang an hellen Kolonieen auch nach längerer Zeit unverändert, ein anderer Teil jedoch verändert bald langsamer, bald rascher sein Kolorit, er bekommt einen leichten gelblichen Stich, oder wird ausgesprochen gelb, ähnlich wie eine Colikolonie. Andere Kolonieen wieder werden undurchsichtig, etwas weißlich. Man sieht ferner aus gleichförmigen Kolonien ringförmige und radiär gestreifte sich entwickeln, ferner bilden sich „wallartig" aussehende und knopfförmig aufgetriebene. Die einzelnen Formen will ich nicht näher beschreiben, da dies Ph. Eisenberg in seiner interessanten Arbeit eingehendst schildert.

Nur hinsichtlich der Knöpfchenbildung, die ich bei den mit 152, 172, 177, 219, 290, 361 bezeichneten Stämmen fand, möchte ich einige Bemerkungen machen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.

Bezeichnung des Stammes	Aussehen der original hellen Kolonieen			Nach wieviel täg. Aufbewahrung bei Zimmertemperatur
44 (910)	a) hell,	b) ringförmig,	c) fein granulierte Kol.	5 Tage
51 (910)	a) „	b) „	c) coliartige Kol.	15 „
78 (911)	a) „	b) —	c) „ „	15 „
83 (911)	a) „	b) ringförmig,	c) „ „	15 „
89 (911)	a) „	b) „	c) „ „	3 „
131 (911)	a) „	b) —	c) „ „	3 „
135 (911)	a) „	b) weißlich,	c) „ „	15 „
152 (911)	a) „	b) gelbliche Sekundärkol.,	c) „ „	14 „
153 (911)	a) „	b) —	c) „ „	15 „
172 (911)	a) wenig gelblich,	b) gelbliche Sekundärkol.,	c) „ „	36 „
173 (911)	a) hell,	b) ringförmig,	c) „ „	16 „
177 (911)	a) wenig gelblich,	b) gelbliche Sekundärkol.,	c) —	36 „
219 (911)	a) „ „	b) „ „	c) —	36 „
230 (911)	a) hell,	b) gelblich-weiß,	c) coliartige Kol.	16 „
290 (911)	a) wenig gelblich,	b) gelbliche Sekundärkol.,	c) —	36 „
361 (911)	a) hell,	b) „ „	c) —	36 „
468 (911)	a) „	b) ringförmig,	c) coliartige Kol.	3 „
523 (911)	a) „	b) „	c) „ „	3 „

Ich beobachtete in hellen Kolonieen 15—30 Tage nach ihrer Ueberimpfung auf Agar knöpfchenartige Tochterkolonieen, die lebhaft gelb gefärbt waren. Beim Weiterimpfen dieser letzteren entwickelten sich helle Kolonieen und auf diesen nach 15—30 Tagen wieder knopfartige, hellgelbliche Tochterkolonien.

Wir sehen also, daß, wenn wir auf Agarplatten morphologisch vollkommen identische Cholerakolonieen bei Zimmertemperatur mehrere Tage lang belassen, die Kolonieen nach dieser Zeit ein ganz verschiedenes Aussehen annehmen können. Diese degenerativen Erscheinungen halte ich für bemerkenswert — vom theoretischen Standpunkte aus. Während nach Baerthlein diese Divergenzen, welche er als Mutation bezeichnet, „sprunghaft", oder besser gesagt, binnen 1 Tag sich zeigen, fand ich ganz dieselben Erscheinungen auch nach 3—36 Tagen. Wir möchten daher diese, nach einer so langen Zeit auftretenden morphologischen Veränderungen nicht mehr als Mutation auffassen, sondern dieselben als Zeichen der Degeneration, die in den Kolonieen vor sich geht, betrachten.

Daß sich derartige degenerative Prozesse im Leben der Bakterien abspielen, ist eine bereits seit langem bekannte Tatsache. Betrachten wir z. B. die Cholerakeime in einer typischen Kolonie, so finden wir in einer 16—24 stündigen Kolonie sich lebhaft bewegende, grazile, gut sich färbende, nach 48 Stunden bereits bedeutend größere, plumpere, teilweise sich schon etwas schwächer färbende Vibrionen — nach weiteren 3—4 Tagen nur mehr coccobacillenähnliche Formen, große Vibrionen, lange Fäden, ovoide Stäbchen und Granulaformen; die größeren Individuen färben sich zumeist blaß und segmentiert, die kleineren, besonders die cocco- und granulaartigen Formen, elektiv lebhaft. Das ist sozusagen der regelmäßige Ablauf der Degeneration. Einzelne dazu disponierte Cholerastämme machen nun diese Degeneration nicht erst in 72 Stunden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder später durch, sondern schon in 24 Stunden. — In jungen 8—16-stündigen Cholerakolonieen sieht man niemals derartige degenerative Formen, sondern nur grazile, gut bewegliche Vibrionen.

Die „Choleramutation" und Degeneration unterscheiden sich demnach nur zeitlich voneinander.

Wenn wir aber schon die von Baerthlein geschilderte Erscheinung als Mutation bezeichnen, so dürfen wir doch zwischen der Degeneration, Variation uud Mutation eine scharfe Grenze nicht ziehen, denn die bei der Choleramutation zu beobachtenden morphologischen Veränderungen kommen geradeso auch im Laufe der Degeneration zum Vorschein. Daß wir zwischen Mutation und Degeneration einen Zusammenhang annehmen dürfen, dafür scheint auch der Umstand zu sprechen, daß diejenigen unter den 40 Stämmen, die in 24 Stunden die sogenannte Mutation zeigten, auch die oben geschilderten degenerativen Veränderungen — nach 3—36 Tagen — aufwiesen.

Zusammenfassung.

1) Die von Baerthlein als Choleramutation beschriebene Erscheinung ist wahrscheinlich als eine Degenerationserscheinung aufzufassen.

Der Unterschied zwischen Choleramutation und -degeneration dürfte nur in dem zeitlichen Auftreten derselben bestehen, insofern die mutativen Formen schon nach 24 Stunden entstehen, während die ihnen ganz ähnlichen degenerativen Formen erst nach längerer Zeit sich entwickeln.

2) Die auf alkalischem Agar wachsenden Cholerakolonieen können ein verschiedenes Aussehen haben; sie sind a) typisch hell, b) blaßgelb, doch durchsichtig, c) gelb, undurchsichtig, coliartig, d) ringförmig, e) radiär, f) wallartig, g) fein granuliert.

Im Laufe des degenerativen Prozesses kommt in den Cholerakolonieen auch die als Knöpfchenbildung bezeichnete Erscheinung zur Beobachtung.

3) Zwischen der Morphologie der Kolonieen und der Morphologie der Individuen, welche die betreffenden Kolonieen bilden, existiert nicht jene Gesetzmäßigkeit, die Baerthlein schildert.

Literatur.

1) Baerthlein, Ueber Mutationserscheinungen bei Bakterien. (Arbeit. a. d. Kais. Gesundheitsamte. Bd. 40.)
2) Bernhardt u. Markoff, Ueber Modifikationen bei Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 65.)
3) Burri, Das Tuscheverfahren. Jena (Fischer) 1909.
4) Bürger, 5. Tag. d. Freien mikrobiol. Verein. Dresden. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 50.)
5) Eisenberg, Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66.)
6) Kovalenko, Mutationserscheinungen bei Bakterien. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 66.)
7) Massini, Ueber einen in biologischer Beziehung interessanten Colistamm. (Arch. f. Hyg. Bd. 61.)
8) de Vries, Die Mutationstheorie. Leipzig.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

On the Organisms of the Typhoid-Colon Group[1]) and their Differentiation.

[Lister Institute, London.]

By **J. Henderson Smith.**

I.

In the year 1906 M. Neisser recorded the occurrence of a coliform organism, which while primarily a non-fermenter of lactose, yet could give rise to a fermenting strain when grown on lactose-agar. This organism was very carefully and thoroughly studied by Massini, who proved that the fermenting strain was not a contamination but was really derived from the original non-fermenting organism and arose upon lactose-agar as a variant with a new character, which bred true. Since then numerous instances have been recorded by Burk, Jacobson, Revis, and others and in particular by Twort and Reiner Müller, of members of the Colon-Typhoid group, which displayed a similar capacity of varying towards one more of the carbohydrates, and the fact of bacterial variation in this direction is now beyond dispute. The important bearing which this fact may have upon the differentiation and identification of the pathogenic intestinal organisms is obvious, and for the last year or two W. J. Penfold has been carrying out in the Lister Institute a series of investigations on the subject. It is largely on his work that the following considerations are based.

If a broth or peptone-water culture of a normal typhoid bacillus be planted on the surface of a dulcite-agar plate, to which neutral red has been added, the colonies which develop after incubation are all without exception colourless. They do not produce enough free acid to turn the colour of the neutral red, and it is reasonable to suppose that they are composed, at least for the most part, of individuals which do not ferment the alcohol. When we continue to observe such a dulcite-agar plate, on which the colonies are discrete enough to allow of their free development, on a considerable number of the colonies papillae begin to appear, after a period which varies in different cases from 3 to 10 days. These papillae are small very definite protuberances of characteristic appearance, somewhat irregular in shape and of variable size. Their number per colony, as also the number of colonies which show them, varies considerably, but the number both of papillae and of papillated colonies usually increases as time goes on. Eventually a proportion of the papillae turn red. On these plate cultures of typhoid, then, the organisms, which at first failed entirely to show any signs of fermenting dulcite, now do so, but only in certain limited parts of the total growth. It might appear that what is occurring on the plates is that the organisms are turning to the dulcite as a source of food, having first exhausted the accessible supply of other constituents of the nutrient agar. In other

1) At the Berlin meeting of the International Congress of Hygiene and Demography in 1907 certain Institutes were requested to untertake an inquiry into the differentiation of the "typhoid-like" bacteria, and to present a report upon these organisms at the Washington meeting in 1912. This paper constitutes the report of the Lister Institute of Preventive Medicine, London.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

words that typhoid bacilli are capable of fermenting dulcite, but refuse to do so in the presence of other more appropriate nutriment. This is not the explanation of the late fermentation. If the organisms which compose such a papilla are plated out again upon dulcite agar, a number of the colonies which appear are red throughout, and these show no papillae. There is no longer an interval of several days, during which other food supply is being used up, but the fermentation begins early. The papilla then contains bacilli, which unlike normal typhoid are capable of attacking dulcite from the first. The papillated colony arose from a single organism of the original culture, and its progeny were at first, if not all, at all events preponderatingly non-fermenting. From among this progeny has arisen a strain, which now yields descendants preponderatingly fermenting. This new character ist at first unstable, and after a short period of growth on normal media, the fermenting strain will again give progeny all or nearly all non-fermenting. But continued selection of colonies from dulcite agar or a few months training on dulcite broth establishes the character, and a strain is obtained which remains a dulcite-fermenter, even after many months of cultivation in the absence of dulcite.

The sequence of events is perhaps more easily followed on plates, but a similar process takes place in dulcite-broth. All or nearly all normal typhoid strains eventually turn a dulcite broth acid, but the time taken to do so is very variable varying in Penfold's strains from 5 to 15 days. This time can readily be reduced by continued culture in dulcite broth to three days, and eventually to one day. By following the changes which occur in litmus dulcite peptone-water, inoculated with normal typhoid, Penfold has shown the sequence of events leading up to the eventual acidity of the medium. Multiplication at first occurs just as in peptone-water containing none of the alcohol, and reaches the maximum of some 200 millions per 1 cc, after which there is a slight decrease. During this period plating on dulcite-agar shows that the organisms are non-fermenters. Then there develops a second rapid and very large increase in the number of organisms which may reach 600 to 1000 millions per 1 cc. This is entirely due to the development of dulcite-fermenting organisms, and the medium turns acid. The non-fermenting individuals almost completely disappear, and it appears almost as if the two strains were antagonistic to one another. If as occurs in one type of culture the numbers do not show this second great increase, the non-fermenters remain permanently in the majority. Fermenting individuals appear but do not gain the upper hand, and the medium does not turn the full deep red of marked acidity.

So far as is known at present, growth on dulcite is the only means by which a dulcite fermenting strain can be obtained. This naturally suggests that the dulcite acts directly upon the individual typhoid bacillus in some specific manner, causing it to produce fermenting variants, which do not arise without this specific stimulus. This may eventually prove to be the correct view, but at present there is little to support it, and it is difficult to reconcile with some facts already known. If a non-fermenting individual be taken from a tube in which fermenting organisms have already arisen, it takes as long to produce a fermenting variant as an entirely untrained organism. It shows no indication of having been affected in any way by the dulcite, and there is nothing to suggest that it has been partially trained. The facts point rather to

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

another interpretation, which is sufficient to account for them without the hypothesis of specific alteration. It is enough to suppose that the normal typhoid bacillus, even growing on a broth medium without dulcite, tends to produce variants which have to a greater or les degree the power of fermenting the alcohol. On a non-dulcite medium there is nothing to encourage this type as compared with others, and as on its first appearance it does not breed true and occurs in very small numbers, the variant disappears again. But if there is dulcite present, such organisms as are able to attack it receive a stimulus to their multiplication which the non-fermenters do not receive, and increasing to a disproportionate extent may eventually displace them entirely. The effect of the carbohydrate in the medium is to select one type of variant amongst those normally occurring, rather than to induce the production of a quite new type. This increase of growth in the presence of an attackable carbohydrate is, as we have seen, what occurs in dulcite tubes, when the fermenting variety appears, and it holds with other sugars also. A medium containing glucose, for example, supports and produces a larger population of typhoid, than one which contains lactose or cane-sugar, which the organism cannot attack, and in which the numbers are approximately the same as when no sugar is present. If the typhoid has been previously "trained" to attack lactose, then the numbers exceed the normal and approach those of the dulcite-variant or glucose-populations. The development of a protuberant papilla of itself indicates a greater energy of growth on the part of its components than that of the rest of the colony.

We have here then an instance of variability in the typhoid bacillus such that within a comparatively short time two races can be obtained differing from one another in the definite property of fermenting dulcite. Several other variations in the properties of typhoid with regard to carbohydrates are known. Reiner Müller has described the appearance of papillae on isodulcite, and Penfold like him has found this appearance of papillae to be a constant character of typhoid. If isodulcite plates are made from these papillae, colonies are obtained which show no papillae, and a race is obtained at once, which breeds true and has lost the property of papilla-formation upon isodulcite. An arabinose-fermenting strain is readily obtained, and strains are known which do and others which do not ferment glycerin. Special interest attaches to the lactose-fermenting variety produced by Twort. This organism was subsequently examined in detail by Penfold, and was found by him to be a genuine typhoid both in its lactose and non-lactose states, although it shows one or two slight divergences from the perfectly typical B. typhosus. It took two years constant growth on lactose before the variant could be obtained, and even now after 2 years more on lactose it does not breed true, showing a strong tendency to throw out atavists and revert to its non-fermenting state. After 18 months of training of a considerable number of strains on lactose media, Penfold has failed to produce another fermenting variety of B. typhosus, and it is evident that it is only with great difficulty and after a very long growth on lactose that this particular variant can be produced from normal typhoid. Similar ill-success has attended the attempt to produce variants by growth on a number of other media, such as adonite, erythrite, saccharose, amygdalin, salicin and formates.

It appears then that B. typhosus is an organism which can be made

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

to alter its character with regard to many of the carbohydrates. But it appears also that the readiness with which variation occurs differs in different cases. On the one hand we have the isodulcite-papilla variant, which arises with every strain very rapidly and has the new character fixed immediately. Intermediate comes the dulcite-variant which can be obtained from most strains fairly easily and can be fixed comparatively quickly. On the other hand we have the lactose-fermenting variant, which can be obtained only after years of "training" and has not yet been got to breed true. It may be that even those characters, which have not yet been found to vary are really characters whose variants take exceptionally long to arise, and that there is no single carbohydrate character which may not vary at one time or another under particular conditions. However that may be, the readiness with which the variant appears and the ease with which it becomes fixed show in general a rough agreement, and the more disposed an organism is to produce a particular variant, the more readily is it disposed to take on the new character permanently.

It is probable that when other organisms have been examined in sufficient detail, it will be found that they are like typhoid in this readiness to produce particular variants and reluctance to produce others. Unfortunately the data on this point are still somewhat meagre. The occurrence of variants has been described for many members of the Typhoid-Colon group, among the pathogenic as well as the so-called non-pathogenic organisms occurring in the gut. Thus Reiner Müller has obtained papillae with Paratyphoid B. on raffinose, and with Flexner's dysentery bacillus on isodulcite. Twort has induced the paratyphoids, and also Flexner and Shiga to ferment cane-sugar, and Shiga has also been made to ferment lactose. Hiss so early as 1904 obtained a maltose-fermenting variant of Bacillus Y, and other variations have been recorded. It is a pity that it is not always possible to ascertain from the published accounts how soon these alterations of character arose nor whether the variants bred true, and in some cases the identity of the new strain with the old has not been very satisfactorily established. But it is clear that these variants show great differences in the readiness with which they arise. Massini's lactose-fermenting strain of B. coli mutabile, for example, arises at once and breeds true, while others require weeks or months of training on the particular sugar before a variant appears. More information is much needed on this point, for so far as present knowledge goes it seems likely that along this line is to be found the theoretical justification of the recognised practical value of the carbohydrate tests.

It has been asserted that the possibility of variation is sufficient to destroy the value of the carbohydrate tests as aids to the differentiation and identification of the organisms of this group. If it is possible, so the argument runs, to make Shiga's dysentery bacillus ferment both lactose and cane-sugar, we cannot accept the absence of these properties as significant characteristics of the organism. If plates made from a suspected water or faeces from a case of enteritis show only lactose-fermenting colonies, we can never be sure that these colonies, or some of them, are not really colonies of a typhoid variant. May not something of this kind be the real explanation of the extreme difficulty of isolating typhoid from water?

The difficulty must be admitted, and the possibility recognised that, so far as carbohydrate tests go, one organism may be convertible into

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

another. We can in fact conceive the possibility of an organism with the sugar-reactions of a B. coli and the agglutinating and other properties of a dysentery bacillus, including its pathogenicity. It may even be the case that in certain instances something of this sort does actually occur in nature. Penfold has brought forward some evidence to show that, parallel to the main group of lactose-fermenting organisms in the intestine, there are corresponding groups of non-lactose fermenting bacteria, occurring naturally in fair numbers, which belong to the mutabile class and are convertible into the fermenting types, and he considers that one group may arise from its corresponding group under natural conditions. Even if this were proved, however, beyond dispute, it would not discredit the usefulness of the carbohydrate tests. It only shows us that there are certain organisms for which the lactose relation is unsuitable as a group-character; it does not touch the possibility that there are other carbohydrates more suitable. These particular organisms of the mutabile group have a pronounced tendency to vary towards lactose, and this experience in the laboratory would lead us to anticipate the occurrence of such variants in nature. In a similar way we know that typhoid has a pronounced tendency to vary towards glycerin, and this laboratory experience would lead us to reject glycerin fermentation as a safe character of the typhoid group[1]). The dulcite-fermenting variety is less likely to arise naturally, but even this is a frequently occurring variation with a tendency to breed true. We should prefer to take as a type-character one toward which a variant arises only with great difficulty and breeds true only in very exceptional circumstances existing over a long period, such as the lactose-relation. Lactose therefore is a suitable sugar in the case of typhoid, but unsuitable in the case of B. coli mutabile. Further experience will show for the different groups of organisms what are the carbohydrates on which reliance is to be placed as distinctive media.

To some extent this knowledge has been already acquired. It is usual to make the carbohydrate tests in fluid media with an incubation of several days, say from 3 to 7 days. A variant which does not arise in that time is probably not a very common variant, and so in practice our tests indicate approximately the lines along which further knowledge will be found to develop. The discrepancies which different observers occasionally record in the reactions of organisms (e. g. the typhoid-relation to dulcite, and the different behaviour on solid and fluid media) find their explanation in this occurrence of variations.

It is not claimed by the supporters of the carbohydrate reactions that they are capable of giving a complete and systematic classification even of the intestinal bacteria according to their biological relationships. We have no means of doing this at present with certainty. It must be remembered that most bacteria are extremely variable in other characters as well as in their sugar reactions. In pigment production, toxin-production, gelatin-liquefaction and in practically all cultural reactions variability is very frequent. Variations of virulence are amongst the oldest and commonest observations of bacteriology. Even agglutinability is not a constant character, as the frequent occurrence of strains non-agglutinating at the time of isolation from the body is

1) The converse is not necessarily true, however, since all strains of typhoid produce papillae on isodulcite, but lose this character readily, and no strain has yet been isolated, which is already in the non-papilla-forming state.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sufficient to prove. In many of these instances the variation consists simply of the gain or loss of a definite property found only with the particular species, and not in the acquirement of a character possessed by another and different species, and in this respect such changes may appear to differ fundamentally from the carbohydrate changes. (This may be not a very real distinction, since the carbohydrate reactions are none of them specific under natural conditions in the way in which say the toxin production of diphtheria is specific, but each is common to many species.) Such instances show that variability is one of the characteristic properties of bacterial protoplasm, and that systematic classification is likely to prove exceedingly complex. The carbohydrates do in large measure supply a simple method of practical differentiation of proved value, and it is the only method at present available sufficiently elastic to cover a large number of different organisms. That it does in some instances group together organisms with close pathological relationship is undeniable, and there would seem to be no reason to doubt that as a general rule closely allied strains will produce similar ferments.

It has been suggested by Reiner Müller that variability in certain directions may be actually specific for certain organisms and he instances the case of typhoid, of which all strains give the isodulcite variations. This may be a usual or practically constant character of typhoid, but as he himself recognises, it belongs to other organisms also, and there is no known variation which is quite specific in the sense that it is given by every member of a species, and by no others. A tendency to variation in one particular direction may, indeed, be on occasion a useful aid in differentiating closely similar bacteria. R. Müller found that Paratyphoid B produces papillae on raffinose, while B. Aertryck does not. It is usual on the continent of Europe to consider these organisms as strictly identical. Boycott, Bainbridge and others in England hold that they are distinct, separable by means of agglutinin-absorption tests, and it is an interesting confirmation of this view that Penfold, using the raffinose test, was able to separate a considerable number of strains into two groups, which practically coincided with the groups distinguished by Bainbridge using the absorption method.

In the variations we have been discussing the new strain differs from its parent in a single character; alteration in one character does not necessarily involve alteration in another. Two or more such variations may be superadded, but several characters do not vary simultaneously. Since the fermentation of the different carbohydrates is presumably due to the action of different ferments, and since we have no reason to suppose that power on the part of an organism to produce any one ferment entails either the capacity or incapacity to produce any other ferment, there does not appear to be at present any ground for anticipating that such concomitant variations will often be found to occur. Penfold's experiments on gas-production, however, show that loss of a single ferment may affect several reactions[1]). By growing various organisms on chloracetic acid agar and selecting colonies from the plates, Penfold succeeded in a number of instances in suppressing the formation of gas from sugars, although power to produce acid remained

1) With this may be compared the non-gas producing B. Aertryck recorded by Bainbridge.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

unimpaired. By this means he has bred strains of B. enteritidis Gärtner, B. paratyphosus B, B. Grünthal, and B. coli Escherich (B. acidi lactici and some others remain refractory) which no longer produce gas from glucose. With the loss of this power went the loss of the gas-production from various other carbohydrates. The extent of this loss differs a little in the case of different organisms, but speaking generally it was found that if an organism failed to produce gas from a hexose or pentose which it was able to attack, then it also failed to produce gas from other fermentable hexoses or pentoses, but might continue to produce gas from such alcohols as it was able to attack. The obvious interpretation of this phenomenon is that similar sugars yield as the result of fermentation similar products, which are attackable by a single ferment, but that alcohols yield different products requiring other ferments for their further decomposition. This work of Penfold has another interest in that the altered strains are apparently also the strains which show exceptional powers of resistance to the monochloracetic acid, but the possible significance of this observation cannot yet be fully estimated.

II.

It is usual to divide the bacilli of the Colon-Typhoid group into two main subdivisions according as they do or do not ferment lactose This practice has the sanction of a very large experience, but it must be remembered that the nonlactose fermenters include one group of organisms (that of the B. coli mutabile), which are really more closely allied to the lactose-fermenters. These organisms, which are more common than Massini's experience led him to believe have a pronounced tendency to produce fermenting variants, and in fluid media most of them eventually ferment lactose, though they do so only late, rarely before the sixth day of growth. If the existence of this group is kept in mind little practical inconvenience is caused, and the classification by lactose has the advantage of bringing together the more definitely pathogenic organisms of the intestine hitherto recognised, and is not invalidated by the facts of variation so far as they are yet known. None of the organisms of this division, to which most importance is attached in human pathology, shows any marked tendency to produce lactose-fermenting strains, and in laboratory experience it is only by very long training that the occurrence of fermenting variants can be demonstrated. Further, various workers who have had large experience in this field have the impression that non-lactose fermenters are in some way associated with abnormal conditions of the gut. They occur of course in the normal intestine, but in diarrhoeal or local inflammatory conditions they appear to increase in numbers relatively to the lactose-fermenters. One may recall in this connection the enormous predominance of typhoid and dysentery bacilli which is frequently met with in the stools of carriers or patients suffering from these diseases.

When the group of late fermenters and the gelatin liquefiers have been separated out, there remains a large number of non-lactose bacilli, and amongst these one can distinguish by cultural methods alone three main groups, about which something requires to be said. These three groups are the typhoid, paratyphoid-Gärtner or Enteritis, and the dysentery group, and around these may be collected a large number of organisms, which more or less resemble them. There remain still a number of bacilli, which may be similarly brought together into group-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:50 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ings of allied members. It is quite probable that some of them have definite pathological importance, but this has not yet been clearly established for any of them. These have been very carefully studied by H. de R. Morgan, who over a series of years examined the intestinal bacilli which neither ferment lactose nor liquefy gelatin. His investigations were concerned chiefly with summer diarrhoea, or cholera infantum (where he found a remarkable associations of this disease with one particular organism rarely occurring elsewhere, and now widely known as Morgan's No. I), but they included also the intestinal flora of children, adults and animals both in the normal state and in other abnormal conditions accompanied by diarrhoea or enteritis. The detailed-account of these organisms is to be found in his papers, and a considerable mass of confirmatory and additional information has been accumulated by other workers in cognate and more specialised fields of research.

The Typhoid Group. The typhoid group requires only a brief reference. The characters of the typhoid bacillus are wellknown, and I need only recall here that it produces acid without gas from glucose, mannite and sorbite, turns milk acid without clotting it, and does not ferment dulcite, saccharose nor of course lactose, and does not produce indol nor liquefy gelatin. These characters are constant for all naturally occurring strains of typhoid, with the possible exception of dulcite already discussed. The B. typhosus is in fact a remarkably well defined and stable organism. Very many strains have been examined in a series of carbohydrates much larger than the above without the detection of differences. An exception may be found in glycerin, since both fermenting and non-fermenting strains have been described, and it is probable that glycerin resembles dulcite or isodulcite in being a substance to which variants are readily produced. But it seems beyond doubt that unless artificial means are taken to alter it the typhoid bacillus is very constant in its cultural characters. All these strains, moreover, agree in their serological characters, and there is rarely any difficulty in identifying B. typhosus when it is met. Further, it is an organism to which close allies as judged by the cultural reactions do not occur naturally. (A somewhat similar bacillus has been found by Ledingham to occur frequently in flies, but it produces indol, produces alkali in milk, and does not ferment sorbite.) Non-motile strains have been described and strains inagglutinable on first isolation are comparatively frequent. If we accept, as most would, motility and agglutinability as definite characters of the B. typhosus, such strains must be accepted as subvariants, and they illustrate the necessity of employing more than one criterion in identifying any organism. No one would refuse to accept as typhoid an organism which otherwise typical is at first inagglutinable but subsequently conforms to type after a short period of laboratory culture. But the duration of inagglutinability in actually observed cases is very variable, and may extend to several subcultures. Moreover, other organisms notably Gärtner's Bacillus and Paratyphosus B, are occasionally no less strongly agglutinated by typhoid sera than a true B. typhosus. Neither the presence nor the absence of the agglutination character is in itself finally conclusive, and we must recognise that agglutinability is also a variable characteristic. In the case of typhoid, the stability of the cultural reactions and the non-occurrence of organisms which closely resemble it make these reactions of especial value in the differentiation.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

The Enteritis or Gärtner-Paratyphoid Group.

The second group is the Enteritis or Gärtner-Paratyphoid group, of which culturally the type-member is the B. Gärtner. Its chief cultural characters, which are the same as those of Paratyphosus B and B. suipestifer are the following. It produces acid with gas from glucose, mannite, dulcite and sorbite, does not ferment cane-sugar nor lactose, does not produce indol nor liquefy gelatin, and litmus-milk is at first made acid but from about the third day on the milk turns alkaline, and by the seventh day becomes strongly alkaline without at any time clot-formation or digestion. Certain other reactions will be referred to immediately. This group has been the subject of much confusion and is still the cause of a good deal of controversy. To some extent this is a relic of the pre-agglutination days, but to a still greater degree it is due to a loose application of the term "paratyphoid" to imperfectly examined organisms. The cultural characters which we have detailed mark of a definite group of bacille within which further distinction can be made by other methods, as will presently be described. But there occur in the normal intestine several organisms which are culturally very much like the type organisms of the enteritis group but are to be definitely distinguished from them. Of these there are at least two main subgroups, one which ferments cane-sugar and one which does not ferment dulcite. Both are comparatively common, and neither has any claim to the name of paratyphoid. Bainbridge and O'Brien examined a number of strains of the saccharose-fermenters, which had been isolated by Ledingham, and while they found minor variations in the cultural reactions, they obtained no significant agglutination of any of them with Gärtner, Paratyphoid B or other sera made from organisms of the enteritis group. In this their experience agrees with that of Savage and of Morgan, who also found the same to be true of the dulcite non-fermenters. The members of both these subgroups are apparently quite distinct from the genuine enteritis organisms. Unfortunately, however, many workers especially on the Continent of Europe adopt even at the present time criteria which do not exclude these bacteria, and by omitting dulcite, sometimes even saccharose from their tests, they extend the name of paratyphoid to organisms, which certainly should not receive it. This has led to confusion in at least two directions. On the one hand the epidemiology of paratyphoid fever is obscured by their inclusion in this group, and on the other the agglutination test is discredited because so many so-called "paratyphoid" strains fail to give it.

These two subgroups, the cane-sugar fermenters and dulcite non-fermenters are not known to have any pathogenic significance for man, but the pathogenic B. paratyphosus A bears a close resemblance culturally to the type-organisms. Paratyphoid A differs from the latter only in not producing enough alkali in litmus-milk to overcome again the initial acidity it causes. The milk turns acid and remains so permanently without formation of clot or true digestion. This organism can be readily identified by agglutination as well as by the milk-reaction. It is not common in Europe, but in India is frequently met with and is a common cause there of socalled "paratyphoid" fever. It is not yet known whether subvarieties of this organism might be distinguished by means of agglutination or other methods, but it may be noted that Morgan

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

has isolated an organism identical in all respects with Paratyphoid A, except that it was not agglutinated by a strong Paratyphoid A serum.

These is still one other group of organisms which can be distinguished from the true type-organisms by cultural tests, if we extend them a little further. The type-bacilli ferment galactose, arabinose and maltose, but produce no apparent change in salicin, raffinose or inulin. In the intestine of healthy animals occurs an organism which resembling the type in other cultural respects differs from it in fermenting salicin. It is fairly frequent, e. g. Savage found it eight times in the examination of 31 animals, and its differentiation is confirmed by the absence of pathogenicity and of agglutination with standard sera.

When the field has been narrowed by the exclusion of these three subgroups, there remains the mass of organisms, which are culturally indistinguishable from the types. As was first shown by Durham and de Nobele, these are separable into two very definite subgroups by agglutination reactions. First comes B. Gärtner, an organism sharply and readily differentiated by means of agglutination, since it is not affected to any significant extent by sera of other members of the group. The fact that it may be agglutinated by some typhoid sera, and that conversely typhoid bacilli may be agglutinated by Gärtner sera, causes no difficulty in identification, because of the other charateristics of these organisms. B. Gärtner is the organism responsible for many attacks of food poisoning, and it is contained in many rat-viruses including "B. Danysz". It is believed to have caused, and is certainly associated with, spontaneous outbreaks of disease in mice, guinea pigs (Bainbridge and O'Brien, MacConkey) and rats (Boycott), and there is some evidence that it is a normal inhabitant of rats and mice, or at all events is apt to develop in these animals when they suffer from depressing or toxic influences. What are the conditions which bring about the sudden epizootic virulence of the organism are unknown, but it is of interest to note that in a similar epizootic in guinea pigs associated with B. suipestifer, Petrie and O'Brien found reason to believe in the occurrence of a filter-passing virus. In a rat epizootic Boycott isolated an organism identical with B. Gärtner in all respects, cultural and serological (including absorption tests), which possessed the property of changing the haemoglobin in infected animals into methaemoglobin, so that their blood was chocolate or brown in colour during life.

The second subgroup, into which serum-reactions divide the culturally typical organisms, in its turn comprises two members, the B. paratyphosus B and the B. suipestifer (with the latter of which authorities are agreed that B. Aertryck is identical). Both organisms are agglutinated by the same sera and to approximately equal degree in most cases. Many authorities maintain that there is no real ground for drawing any distinction between them. Most of the English workers, however, and some German writers believe that they are separable from one another by absorption tests carefully carried out and that they are definitely distinct organisms. Bainbridge and O'Brien, the most recent English investigators to make an extended study of the subject, examined by this test a large number of strains from various sources, and they found that they fell into two groups which corresponded on the one hand to the B. paratyphosus B associated with paratyphoid infection in man and on the other to B. suipestifer, asso-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ciated with food-poisoning. Their results are so consistent and clear that it is difficult to believe the distinction to be unreal. It has further received support from Penfold's application to their strains of the raffinose-papilla test already described and also from complement-deviation experiments of H. R. Dean.

The culturally typical organisms of the enteritis group then, are divisible into three subgroups, B. Gärtner, Paratyphosus B and B. suipestifer (or Aertryck), and into one or other of these groups fall all or nearly all the organisms associated with food-poisoning outbreaks recorded in many places since Gärtner's original description, as well as many of the organisms associated with animal epizootics. It may be noted here that the B. typhi murium is apparently not a separate species, but of the organisms passing under that name some are B. Gärtner and some are B. suipestifer.

It is outside the scope of this paper to discuss the epidemiology of the diseases caused by these organisms, but it may be permissible to draw attention to the importance of always distinguishing them clearly. As a single illustration it is sufficient to mention the suggestion, which their results led Bainbridge and O'Brien to put forward, that B. suipestifer and B. paratyphosus B have a different distribution in nature, the former occurring in the intestine of pigs and other animals, the latter in the human alimentary tract.

The Dysentery Group. Some authorities, such as Lentz, maintain that the dysentery organisms do not really belong to the Typhoid-Colon group. Practically, however, they must be included, since they have to be distinguished from other intestinal bacteria, which they closely resemble. In some respects they are the least satisfactory of the groups with which we have to deal, as in them we meet with a marked difference in grouping according as we take the cultural or the agglutination characters for our differentiating tests.

One of the varieties may be dismissed quite briefly, viz. the original B. dysenteriae of Shiga. This organism, which is non-motile, ferments glucose without production of gas, and after preliminary acidification turnus milk alkaline on or soon after the third day. It does not ferment mannite, dulcite, cane-sugar, lactose nor sorbite and does not produce indol. A somewhat similar organism has been described by Morgan, but it is motile and produces indol, and the agglutination reactions of the Shiga bacillus are characteristic.

It is when we come to the mannite-fermenting types of dysentery bacilli that difficulties arise. Some doubt has been expressed as to their claim to be considered genuine dysentery bacilli at all, owing to an alleged milder clinical course of the disease with which they are associated, but they frequently produce extremely severe or fatal dysentery, and a doubt of this kind is unjustified. An individual position is taken amongst them by the bacillus of Strong. This organism is unlike the rest in fermenting dulcite and cane-sugar, and in producing clot in milk, and its agglutination reactions also separate it from the others. As it has apparently been only once found in association with dysentery it is of subordinate importance, but we may notice that organisms not very dissimilar culturally and agglutinated by "Strong" serum have been found by Morgan to occur in the stools of typhoid convalescents.

The representative organism of the mannite-fermenting type is Flexner's B. dysenteriae, and it is the best known member of a

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

group which possesses the following general characters. They are non-motile, ferment glucose and mannite without production of gas, turn milk alkaline after preliminary acidification, produce indol, and do not ferment lactose, dulcite or cane-sugar and do not liquefy gelatin. These group-characters are possessed by most of the mannite-fermenting dysentery organisms, though variations occur in the readiness with which they produce alkali in milk and form indol. Whether all intestinal organisms with these characters are potential producers of dysentery cannot be definitely stated as yet. It seems improbable, since they occur not infrequently in individuals with no history of dysentery, but sufficient evidence on the point is lacking. It is apparently questionable whether agglutinability by Shiga, Strong, Flexner or even by Y serum is a necessary property of all the pathogenic members of the group.

Flexner's organism ferments maltose and dextrin, and does not ferment sorbite, but other members of the sub-group show differences in one or more of these characters. This has recently been clearly shown by Morgan, who examined the behaviour toward eighteen carbohydrates of over 50 strains, and it has also been brought out by Tebbutt in his study of institutional dysentery in England, as well as by others. The best known of these, the Y bacillus of Hiss and Russell, does not ferment maltose in its original state, and therefore this sugar has been used as a basis of subclassification. We know, however, from Hiss's own work that the Y organism readily acquires the power of fermenting maltose, and there are other grounds for doubting the stability of the character. Bacillus Y resembles B. Flexner much more closely than do some other undeniable dysentery strains, e. g. some of the El Tor organisms of Ruffer and Willmore, and a primary subdivision on a maltose basis, even if the character were less variable than we know it to be, would separate Y and Flexner, while bringing together other organisms much less closely alike. It would appear to be more satisfactory to adopt a subdivision according to the more stable sorbite character as suggested by Tebbutt, and to redivide the subgroups so formed into those which do and those which do not ferment dextrin. This gives us four groups, each of which contains some dysentery organisms. It brings the Y bacillus into the same subgroup with the true Flexner, from which it can if desired be distinguished by the maltose test.

By no system of classification, however, can we bring the cultural and serological reactions into harmony. It appears that motile bacilli with claims on cultural grounds at admission to the group are definitely not agglutinated by dysentery sera, but otherwise the results are quite discordant. All observers are agreed that absorption methods are unsatisfactory for these organisms, and in every subgroup there occur some strains which are agglutinable by Flexner serum, and some which are not. We must recognise the fact that the biochemical and serum reactions are not at one in this group. Of course there is really no a priori ground for expecting them to agree, since variation of one character is not necessarily accompanied by variation in another. Between the two conflicting methods of classification we have no conclusive reason for preferring the one to the other, and we must wait for further experience on the subject. The impression one gains is that the dysentery organisms as a group are in a very unstable condition, and have not acquired fixed characters such as we find in other bacilli of the Typhoid-Colon class. A thorough examination of representative members from the mutation or variation point of view is much to be desired.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

The details which have been given in the proceeding pages of this section enable us accurately and easily to subdivide such of the organisms of the Typhoid-Colon group as do not ferment lactose and do not liquefy gelatin into a number of distinct subgroups. The members of each subgroup resemble each other more or less closely, but they admit of a further subdivision by methods which are in most cases readily practicable. The resulting classification is summarised briefly in the following Table.

Table of organisms which neither ferment lactose nor liquefy gelatin.

I. Late lactose-fermenters (p. 155 and p. 157).
II. Certain groups of no known pathogenic importance (p. 158).
III. Typhoid Group (p. 158).
IV. Paratyphoid-Enteritis Group.
  1. Atypical members.
    a. Saccharose-fermenters (p. 159).
    b. Dulcite non-fermenters (p. 159).
    c. B. paratyphosus A (p. 159).
    d. Salicin-fermenters (p. 160).
  2. Typical members (p. 158, 160 ff.).
    a. B. enteritidis Gärtner distinguished from b. and c. by agglutination.
    b. B. paratyphosus B (p. 160) distinguished from c. by absorption.
    c. B. suipestifer.
V. Dysentery Group.
  1. Mannite non-fermenting (p. 161) (B. dysenteriae Shiga).
  2. Mannite fermenting.
    a. B. dysenteriae Strong (p. 161).
    b. Sorbite-fermenters (p. 162).
      I. Dextrin non-fermenting.
      II. Dextrin-fermenting.
    c. Sorbite non-fermenters (p. 162).
      I. Dextrin non-fermenting.
      II. Dextrin-fermenting.
        α. Maltose-fermenting (B. dysenteriae Flexner).
        β. Maltose non-fermenting (B. dysenteriae Y).

III.

In conclusion there are one or two general considerations which I wish to bring forward. The amount of work, which is done in connection with the typhoid-colon group every year and in all parts of the world, is simply enormous. Even if we omit the routine-examinations of such material as water, the work devoted to the investigation of faeces alone in connection with enteritis-cases carriers, foodpoisonings, genuine or suspected, and so on, is immense. This represents a large expenditure of energy, and unfortunately much of it does less than it might to advance our knowledge of bacteriology and the epidemiology of intestinal disease. Thereis a waste of energy in two directions. On the one hand, much time and labour are in many cases expended on the elaboration of points which contribute little or nothing to establishing the identity of the organism studied, and on the other much that is considered by many to be essential to a complete description is too often omitted.

The early bacteriologists for want of other diagnostic tests were compelled to lay stress on the appearance of colonies on the ordinary media, their vine-leaf shape, prominence, moistness, translucency and so on. Such points as these are of almost no value as differential tests. Even a blue colony on Conradi-Drigalski is of only elementary differential value, and the appearance of such colonies, their exact shade of blueness etc., does not take the distinction beyond the primary division into lactose-fermenters and non lactose-fermenters. But we still quite

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

frequently find these details set out with laborious minuteness as if they contributed essential information in the distinction of the group-members from one another. Lengthy descriptions of this kind do not repay they trouble they demand, and will no doubt gradually disappear in time; but we are threatened with another cause of waste of energy in the multiplication of tests. The introduction of new tests is most desirable, for by them we may hope to deepen our knowledge, but when a test has received an extensive trial and has contributed nothing fresh to our knowledge, it should be dropped again. There are certain complicated media for example in frequent use for the growth of typhoid bacilli, which might very well lapse into disuse.

On the other hand I would urge a more general recognition of the value of the carbohydrate media. These tests supply most valuable help in the differentiation of the typhoid-like bacteria from one another. This is true of all the subgroups, but they are especially important in the case of the Gärtner-paratyphoid group, where we may meet so many organisms closely resembling the genuine pathogenic bacilli. Yet we find bacteriologists, even of great and deserved repute classifying organisms, whose dulcite or saccharose reactions have not been studied, as identical in fermentation activity with Paratyphoid B. Possibly they look on these points as of minor importance, but the want of information of this kind greatly reduces the value to others of the work done, and handicaps them in subsequent investigations on similar lines.

This is an exellent illustration of what really constitutes at present a great part of the difficulty which these organisms present, viz, the lack of uniformity in the methods by which they are studied. Bacteriologists in different countries and in different parts of the same country rely on different criteria in establishing a diagnosis, and as a consequence neglect the tests in which they happen to place less faith. To some extent this is inevitable, but it has the result of making the information collected by the followers of one set of criteria inadequate and therefore largely useless to those who adopt another set. Now taken altogether, the number of tests, employed by the leading bacteriologists who have devoted much time to the study of these intestinal bacilli, is not very large; and it should be possible for all workers to adopt as a basis a uniform standard of minimum requirements. This standard would not be exhaustive in the sense of including all known tests, and individual workers would naturally add other tests, either old or new, to which they attached importance. It need have nothing dogmatic about it, and would not commit those who adopted it to a belief in the validity of all the tests it included; and it would be subject to revision from time to time. But it would be comprehensive enough to cover all the most important tests an which bacteriologists of different schools are accustomed to rely. It would therefore ensure that work done in one part of the world by one school would be available to other schools elsewhere, and we should avoid the very real present difficulty, that the work of any one school is of full value only to that school and to no other. Something of this kind seems very much to be desired. Naturally it could be drawn up only by an association, at which the different methods of examination where adequately representated. If this Section of the International Congress of Hygiene and Demography were to appoint a representative Committee to draft recommendations of the nature indicated, it would take a step which it is well qualified to take, and one which would be of great value to all bacteriologists.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Résumé.

It is scarcely possible to summarise this paper briefly, but its scope may be indicated by the following.

Mutation or variation as it occurs in members of the typhoid-colon group is discussed in some detail, and it is pointed out that, while many members of the group are capable of such alteration towards one or more carbohydrates, this does not occur haphazard but in certain directions which are definite for each organism. An organism produces with greater readiness variants towards some carbohydrates than to others, and the more disposed an organism is to produce a particular variant, the more readily does it take the new character permanently. Variability is one of the characteristics of bacteria, and affects most of their known properties, and the fact that variation occurs towards carbohydrates does not invalidate their use as aids to differentiation. The carbohydrate media are the most elastic, most practical and most satisfactory means at present available of distinguishing the members of this group.

The primary division being made into those which do and those which do not ferment lactose, the non-lactose fermenters, which include the important pathogenic members, are considered in detail. The three prominent groups of typhoid, paratyphoid Gärtner, and dysentery are taken separately, and their characters and those of the organisms most closely resembling them are set out. Finally a plea is put forward for greater uniformity and if possible some standardisation of the methods employed in their study.

References.

Bainbridge, Proc. Roy. Soc. Med. Epidemiol. Sect. February 1911.
— — and O'Brien, Journ. of Hyg. Vol. 12. 1911. p. 24.
Boycott, Journ. of Hyg. Vol. 11. 1911. p. 443.
Burk, Arch. f. Hyg. Bd. 65. 1908. p. 235.
Hiss, Journ. med. Research. Vol. 13. 1904. p. 36.
Jacobsen, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 56. 1910. p. 206.
Ledingham, Journ. of Hyg. Vol. XI. 1911. p. 333.
Massini, Arch. f. Hyg. Bd. 61. 1907. p. 250.
Morgan, H. de R., Bacteriology of summer diarrhoea. (Brit. med. Journ. 1906. I. p. 908; 1907. II. p. 16.)
— —, The Mannite-fermenting group of B. dysenteriae. (Journ. of Hyg. Vol. 11. 1911. p. 1.)
— — and Ledingham, Bacteriology of summer diarrhoea. (Proc. Roy. Soc. Med. Epidemiol. Sect. No. 2. p. 133.)
Müller, Reiner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 42. 1908. p. 57.
— —, Münch. med. Wochenschr. 1909. p. 885.
— —, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. p. 97.
Penfold, W. J., Bacterial variation. (Journ. Path. and Bact. Vol. 14. 1910. p. 406.)
— —, Variations of fermentation properties of B. typhosus. (Brit. med. Journ. 1910. II. p. 1672.)
— —, Variability in gas-forming power of intestinal bacteria. (Proc. Roy. Soc. Med. Path. Sect. and Journ. of Hyg. Vol. 11. 1911. p. 487.)
— —, Studies in bacterial variation. (Journ. of Hyg. Vol. 11. 1911. p. 30.)
— —, Specificity of bacterial mutation. (Journ. of Hyg. Vol. 12. 1912. p. 195.)
Petrie and O'Brien, Journ. of Hyg. Vol. 10. 1910. p. 287.
Ruffer and Willmore, Brit. med. Journ. 1909. II. p. 862.
Savage, Journ. of Hyg. Vol. 12. 1912. p. 1.
Tebbutt, Journ. of Hyg. Vol. 12. 1912. p. 218.
Twort, Proc. Roy. Soc. 1907. Ser. B. Vol. 79. p. 329.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Zur Kenntnis der kulturellen Eigenschaften einiger Coli-Stämme.

[Aus dem pathologisch-bakteriologischen Institut der Landeskrankenanstalt in Czernowitz (Vorstand: Doz. Dr. H. Raubitschek.)]

Von Dr. **Desider Natonek.**

Wiewohl das Bact. coli wegen seiner weiten Verbreitung und seiner nahen Verwandtschaft mit zahlreichen menschen- und tierpathogenen Bakterien stets gebührende Beachtung gefunden hat, besteht ein Mangel an einfachen und sicheren Methoden zu seiner Identifizierung. Dieser macht sich nicht so sehr bei der Abgrenzung gegen die Gruppe des Bacillus acidi lactici bemerkbar[1]), als bei der gegen die so häufig anzutreffenden Vertreter von Typen, die zwischen dem Bact. coli einerseits, den Typhus-, Paratyphus- und Dysenterie-Bacillen andererseits stehen.

In den Arbeiten, die einer früheren Epoche angehören, in der die Abgrenzung des Bact. coli selbst von entfernten Verwandten Schwierigkeiten bereitete, war das Hauptaugenmerk der Untersucher darauf gerichtet, das Bact. coli durch Eruierung möglichst vieler morphologischer und kultureller Eigenschaften, die dann als Charakteristikum jedem Vertreter dieser Art zugesprochen wurden, scharf zu umschreiben.

Dieses Bestreben führte aber nicht zu dem gewünschten Ziele, da in dem Maße, als sich die Untersuchungen mehrten, häufiger beobachtet wurde, daß Eigenschaften, die für das Bact. coli als essentiell und charakterisierend gegolten hatten, auch fehlen können, ohne daß man imstande war, den vorliegenden Mikroorganismus einer anderen bekannten Bakteriengruppe einzuverleiben. Derartigen, vom gewöhnlichen Typus des Bact. coli mehr oder weniger abweichenden Bakterien wurden die verschiedensten Bezeichnungen, wie Paracoli-Bacillen (Gilbert), Similtyphus-Bacillen (Escherich), B. typhoides duplex (Loeffler) u. a. m. beigelegt.

Bei der Fülle der Kombinationen, in denen die kulturellen Merkmale dieser Paracolibacillen sich fanden, wurde es als Notwendigkeit empfunden, Ordnung in diese Regellosigkeit zu bringen, und von zahlreichen Forschern der Versuch einer Einteilung derselben unternommen. Die große Zahl und Verschiedenheit der aufgestellten Schemata (vgl. Pfaundler) läßt erkennen, daß es nicht gelungen ist, die durch das Fehlen einer oder mehrerer Eigenschaften, wie Beweglichkeit, Indolbildung, Milchkoagulation, Traubenzuckervergärung u. a. vom typischen Bact. coli sich entfernenden Stämme als sichere und selbständige Mikroorganismenarten zu gruppieren. Auch die neuere, auf Grund des Verhaltens zu Kohlehydratnährboden aufgestellte Einteilung von Jensen, der Bahr kurze Zeit später einen neuen Typus (von ihm Pseudocoli genannt) hinzufügte, kann nicht als praktische Lösung dieser Frage bezeichnet werden.

1) Nach Lehmann und Neumann (Bakteriol. Diagnostik. 5. Aufl. 1912) können wir Bact. coli von diesen Organismen scharf überhaupt nur durch die Unbeweglichkeit trennen, „aber auch die Bedeutung der Geißeln zur Differentialdiagnose ist recht vermindert" (p. 301).

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Veranlaßt durch die Schwierigkeiten in der Klassifizierung der Paracolibacillen, haben ältere und neuere Autoren den oben erwähnten und anderen morphologischen und kulturellen Merkmalen die Bedeutung als Artcharakteristika des Bact. coli, als welche sie früher gegolten hatten, gänzlich abgesprochen, die mehr oder minder abweichenden „Paracolibacillen" dem Normaltypus des Bact. coli angegliedert und so eine Umwandlung der Species in eine große Gruppe vollzogen (Pfaundler, Krencker, Piorkowski, Radziewsky, Kohlbrugge, Jaffé).

Hierbei wurden auch schon gut umschriebene und unterscheidbare Typen von neuem (wenigstens nominell) der Coli-Gruppe im engeren Sinne eingefügt.

Durch die Zusammenfassung so vieler, in ihren Extremen recht stark differierender Typen zu einer kaum übersehbaren Gruppe wurden aber die Schwierigkeiten einer sicheren und bequemen Unterscheidung der ihr angehörenden Bakterien von denen verwandter Gruppen bedeutend vergrößert, was bei Berücksichtigung praktischer Zwecke einen schwer in die Wagschale fallenden Nachteil bedeutet.

Aus diesem Grunde richteten sich schon seit langem die Bestrebungen der Forscher darauf, eine Kulturmethode ausfindig zu machen, durch welche eine leichte Erkennung aller in die Coli-Gruppe gehörigen Bakterien ermöglicht würde. Am meisten nähern sich diesem Ziele, nach allgemeiner Erfahrung, die Nährböden nach v. Drigalski und Endo. So sicher im allgemeinen auf ihnen Coli-Stämme von allen anderen Vertretern der großen Typhus-Coli-Gruppe unterschieden werden können, so findet man doch auch nicht selten, daß Vertreter der Coli-Gruppe ein Typhus- oder Paratyphus-ähnliches Wachstum zeigen. Dasselbe wird beim Malachitgrünnährboden beobachtet, auf dem nach Kutscher außer dem Bact. paratyphi B einige im Darm vorkommende Coli-Arten gleichfalls unter Aufhellung des Nährbodens, daher dem Paratyphusbacillus sehr ähnlich, wachsen.

Aus der großen Anzahl der übrigen zur Coli-Differenzierung verwendeten Nährsubstrate seien nur die angeführt, bei welchen Angaben über die Art des Wachstums atypischer Coli vorliegen.

So hat Loeffler zwei Lösungen, eine Typhus- und eine Paratyphus-Lösung angegeben, deren erstere Traubenzucker, Milchzucker, Pepton, Nutrose und Malachitgrün, die letztere dieselben Bestandteile außer Traubenzucker enthält. In der Typhuslösung wird von allen der Typhus-Coli-Gruppe angehörenden Mikroorganismen die Nutrose in schmutzigen Flocken ausgefällt; an der Oberfläche bildet sich ein grüner Schaumring. Die Typhusbakterien verändern die Lösung derart, daß sie wie Milch gerinnt und über dem Gerinnsel eine klare, grüne Flüssigkeit steht. In der Paratyphuslösung rufen die Coli-Bacillen die gleiche Gärung hervor wie in der Typhuslösung. B. typhi und paratyphi A verändern sie gar nicht; die der Gruppe des B. paratyphi B und B. enteritidis angehörenden Stämme rufen in dieser Lösung ebenfalls keine Gärung hervor, entfärben sie aber langsam. Loeffler berichtet nun ferner über Stäbchen, die er öfters auf Grünplatten gefunden hat, die daselbst ähnlich wie Typhusbacillen wuchsen und auch die Typhuslösung typisch zum Gerinnen brachten. Diese Stäbchen unterschieden sich aber ganz wesentlich von dem B. typhi dadurch, daß sie auch in der Paratyphuslösung Ausfällung der Nutrose bewirkten. Wegen dieses eigenartigen Verhaltens, des Ausfällens der beiden Lösungen, hat Loeffler diese

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Stäbchen B. typhoides duplex genannt. Ein von Meinicke und Neuhaus aus Leberabszessen beim Menschen kultivierter Coli-ähnlicher Mikroorganismus, der sich durch den Mangel von Gasbildung in Trauben- und Milchzucker vom echten Bact. coli unterschied, zeigte bei der Prüfung in den beiden Lösungen das gleiche Verhalten wie der B. typhoides duplex.

Ein anderer differentialdiagnostisch verwendbarer Nährboden scheint die von Seitz jüngst als Ersatzmittel für Lackmusmolke angegebene Lösung zu sein, die im wesentlichen eine 2-proz. Milchzuckerlösung mit Zusatz von 0,04-proz. Traubenzucker, 0,2-proz. zitronensaurem Natrium als Alkaliquelle und Azolitmin als Indikator darstellt. Atypische Coli-Stämme zeigen in diesem Nährsubstrat nach 24 Stunden nur ein leichtes Rot; am 2. Tage pflegt durch Alkalibildung der Farbenton in Violett oder leichtes Blau überzugehen; erst am 3. oder 4. Tage tritt das helle Rot auf, welches das typische Bact. coli schon nach 24 Stunden erzeugt. Die Rötung durch die Vertreter der Paratyphus B- und Gärtner-Gruppe erreicht ihren Höhepunkt am ersten Tag nach der Impfung und geht dann sofort in Bläuung über.

Von Vorteil für die Identifizierung atypischer Coli-Stämme könnte auch der polytrope Nährboden von Lange sein, da in ihm nach Angabe des Autors auch die „Modifikationen" des Bact. coli, die direkt aus Faeces-Abstrichen auf Endo-Platten farblos oder leicht rosa oder auf Drigalski-Conradi-Platten blau wachsen, die für das gewöhnliche Bact. coli typischen Ausschläge geben.

Der Vollständigkeit halber seien noch zwei nur mehr historisches Interesse bietende Kulturmethoden, die zur Erkennung atypischer Coli-Stämme verwendet worden sind, angeführt.

So hat sich nach Neufeld die sogenannte Normallösung von Maassen als gutes Differenzierungsmittel bewährt; in ihr zeigen Typhusbacillen niemals ein sichtbares Wachstum, im Gegensatz zu Bact. coli und auch atypischen Arten desselben.

Dagegen hat der Harngelatinenährboden von Piorkowski einer Nachprüfung seiner Verwendbarkeit bezüglich atypischer Formen von Bact. coli nicht standgehalten (Kruchen).

Schließlich sei noch als Differenzierungsmittel für atypische Coli-Stämme die Säureagglutination nach L. Michaelis erwähnt, die in jüngster Zeit zu diesem Zwecke herangezogen wurde und die bei dem Versagen der artspezifischen Agglutination bei diesen Bakterien jedenfalls Beachtung erfordert. Jedoch erfährt die Verwertbarkeit dieses Verfahrens zum Zwecke der Agnoszierung atypischer Coli-Stämme noch verschiedene Beurteilung. Während Jaffé derartige Stämme mit Hilfe der Säureagglutination nicht sicher als Coli erkennen konnte, gibt Rost an, daß dieselbe sich ihm gerade zur Differenzierung von solchen auf der Drigalski-Platte blau wachsenden Coli-Arten bestens bewährt hat.

Aus dem Angeführten ergibt sich, daß wir derzeit nicht in der Lage sind, mit Hilfe eines Nährbodens, der an einem größeren Material erprobt ist, eine rasche und sichere Abgrenzung atypischer Coli-Stämme von den in Betracht kommenden Bakterien zu bewerkstelligen.

In der Absicht, typische und atypische Darm-Coli möglichst verschiedener Provenienz miteinander zu vergleichen, haben wir eine größere Reihe von Tieren in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen, und zwar: Pferd, Rind, Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Katze, Maus, Fledermaus, Huhn, Indian, Spatz, Kanarienvogel, Frosch und Krebs.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bevor wir zur Besprechung unserer eigenen Untersuchungen schreiten, möchten wir kurz einige hierher gehörige Literaturangaben anführen, die sich besonders, was das Vorkommen von atypischen Coli-Bacillen beim Tiere betrifft, in der letzten Zeit stark gehäuft haben.

Ueber vergleichende Untersuchungen des Bact. coli beim Menschen und Tier (Schweine) berichtet Heinick, über solche bei verschiedenen Tierarten Moore und Wright. Während Heinick zu dem Resultat kommt, daß zwischen dem Bact. coli des Menschen und Schweines keinerlei Unterschied besteht, fanden Moore und Wright zwar keine ausgesprochene Verschiedenheit im kulturellen Charakter der Coli verschiedener Tierarten, aber doch Differenzen in der Einwirkung auf bestimmte Zuckerarten, in der Milchgerinnung und Indolbildung.

Mitteilungen über den Paracolibacillen zuzurechnende Stämme sind zahlreich zu verzeichnen, wobei aber bemerkt werden muß, daß sie nur in vereinzelten Fällen auch wirklich unter diesem Namen angeführt werden. Hingegen nennen aber Titze und Weichel Paracolibacillen bei Kälberruhr gefundene, der Enteritis-Gruppe angehörende Stämme, Rimpau wieder bezeichnet als solche kulturell von B. coli nicht verschiedene, von „Paracoli"serum bis zur Titergrenze agglutinierte, aus dem Darme von Schweinen gezüchtete Bakterien.

Atypische Coli-Stämme fanden Vallet und Rimbaud beim Hunde, Sangiorgi als Erreger einer spontanen Epizootie unter weißen Mäusen; ferner isolierte Burri aus frischem Kuhkot einen von ihm als Bact. imperfectum bezeichneten Stamm, der Milchzuckeragar unverändert ließ, Milch nicht koagulierte, kein Indol bildete. Von Andrejew wurden in Hammeldärmen, von Uhlenhuth und Hübener, Glässer, Dammann und Stedefeder bei Kälbern und Schweinen zwischen Bact. coli und paratyphi B stehende Bakterien gefunden. Ferner stellten Horn und Huber Paratyphus B-ähnliche Bakterien, die aber aus Traubenzucker kein Gas bilden, im Rinderdarm fest, Huber im Pferdedarm. Schließlich ist ein im Greifswalder hygienischen Institut bei Katzen gefundenes Stäbchen zu nennen, das von Löffler als Paracoli (B. typhoides duplex) agnosziert wurde.

In Berücksichtigung der Erfahrungen zahlreicher Forscher, wie Kruse, Lentz u. a. bei Ruhrbacillen, Händel und Gildemeister bei Paratyphusähnlichen, vermieden wir es ältere, schon länger fortgezüchtete Sammlungsstämme der Prüfung auf ihr kulturelles Verhalten zu unterwerfen, da eine Aenderung desselben gegenüber den Ausgangsstämmen nicht auszuschließen wäre, uns aber daran gelegen war, die kulturellen Eigenschaften der zu untersuchenden Stämme möglichst kurze Zeit nach ihrer Isolierung aus dem Tierkörper festzustellen.

Als Ausgangsnährböden für die Faeceskultur dienten Fuchsin-Milchzucker-Agarplatten nach Endo, von denen nach mindestens 24-stündiger Bebrütung eine Anzahl typisch mit Fuchsinglanz gewachsener, vor allem aber die eventuell hellrosa oder farblos gewachsenen Kolonieen abgestochen wurden, um sodann der weiteren Untersuchung zugeführt zu werden.

Es sei hier gleich bemerkt, daß wir bis auf drei Ausnahmen (Meerschweinchen, Fledermaus, Kanarienvogel) bei allen untersuchten Tierarten typische Coli-Stämme fanden, die sich untereinander morphologisch und kulturell vollständig gleichen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei Meerschweinchen, in dessen Darm die Coli-Bacillen schon von Piorkowski und Jess vermißt worden sind, haben wir aus der Coli-Gruppe nur Traubenzucker nicht vergärende und auch sonst vom typischen Bact. coli stark abweichende Bakterien finden können. Ueber das Fehlen von Bact. coli im Darme gesunder Kanarienvögel haben jüngst Adam und Meder berichtet. Auch dem Befunde dieser Autoren können wir uns anschließen. An Stelle des Bact. coli ist im Darme des Kanarienvogels ein lebhaft bewegliches, Gelatine nach 3—4 Wochen verflüssigendes Stäbchen zu konstatieren, das sich aber in Kohlehydratnährböden dem Bact. coli völlig gleich verhält. Auch im Spatzendarm fanden wir neben typischen Coli-Bacillen solche Stämme, die wir wohl als Bact. cloacae (Lehmann-Neumann) aufzufassen haben. Jaffé vertritt hingegen die Meinung, daß ein Mikroorganismus, welcher alle Eigenschaften des Bact. coli aufweist und nur durch geringere oder stärkere Gelatineverflüssigung abweicht, diagnostisch als Coli angesehen werden muß.

Was unsere negativen Befunde von typischem Bact. coli im Darm der Fledermaus betrifft, so muß es vorläufig dahingestellt bleiben, ob wir es mit dem Fehlen von typischen Coli-Bacillen bei der ganzen Species oder mit Ausnahmsfällen bei den wenigen Vertretern derselben, die wir untersuchen konnten, zu tun haben.

Unsere bei den Tieren gefundenen atypischen Coli-Bacillen, die wir der Uebersicht halber in einer Tabelle vereinigt haben, stammen vom Meerschweinchen, der Fledermaus, der Maus, dem Krebse und Frosche. Schließlich haben wir in die Tabelle einen Paracolistamm vom Menschen aufgenommen, den wir während unserer Untersuchungen aus dem Stuhle eines unter Dysenterieverdacht Erkrankten kultiviert haben.

Wie aus der beigegebenen Tabelle hervorgeht, berechtigt uns das abweichende Verhalten der in ihr angeführten Bakterien vom Bact. coli commune, das zwei der für die Artbestimmung desselben wichtigsten Fähigkeiten betrifft, nämlich die Traubenzuckervergärung oder Milchkoagulation oder beide gleichzeitig, zu der Zusammenfassung der untersuchten Bakterien zu einer selbständigen, wenn auch in sich nicht einheitlichen Gruppe. Ihre gemeinsamen Merkmale sind nebst denen der gesamten Typhus-Coli-Gruppe (Entfärbung der Stäbchen nach Gram, Fehlen der Sporenbildung, mangelnde Galatineverflüssigung) in der Beweglichkeit, dem Verhalten gegen Milchzucker- und Mannitnährböden[1]), schließlich in der starken, bleibenden Rötung der Lackmusmolke gegeben.

Wir haben es also mit Bakterien zu tun, die, unzweifelhaft der Typhus-Coli-Gruppe angehörend, keiner ihrer festumrissenen Gruppen einzufügen sind, ohne daß man seit langem bestehende Abgrenzungen durchbricht. Die Traubenzucker nicht vergärenden Stämme können ebensowenig den Coli- wie den Paratyphusbacillen zugerechnet werden, die Stämme hingegen, die in Traubenzucker Gas bilden, sind durch ihr Verhalten in Milch von Bact. coli, in Milchzuckernährböden von B. paratyphi B. und B. enteritidis abzutrennen. Vom Dysenteriebacillus

1) Die Zucker- sowie Mannitnährböden wurden 1—1,5-proz. verwendet, mit Zusatz von 5 Proz. Lackmustinktur (Kubel-Tiemann) bei den flüssigen, 10 Proz. bei den festen Nährböden; die Nutroselösungen wurden nach der Vorschrift von Hetsch hergestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

	Meerschweinchen I	Meerschweinchen II	Maus I	Fledermaus I	Krebs I	Krebs II	Frosch I	Frosch II	Paracoli Mensch I
Milch	unverändert	unverändert	Gerinnung nach 36 Std.	Gerinnung nach 2 Tagen	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Lackmusmolke	stark rot 5 Tage	stark rot 3 Tage	stark rot 3 Tage	stark rot 24 Stunden	stark rot 48 Stunden	stark rot 48 Stunden	stark rot 48 Stunden	stark rot 3 Tage	stark rot 24 Stunden
Traubenzucker-Lackmusagar	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötung 3 Tage, Gas —	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötg. 24 Std., spärl. Gasbildung	Rötg. 24 Std., spärl. Gasbildung	Rötg. 24 Std., Gas 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötung 24 Stunden, Gas —
Milchzucker-Lackmusagar	Rötung 24 Stunden, Gas 48 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 48 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 48 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötung 24 Stunden, Gas 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 24 Std.	Entf. 24 Std., spärl. Gas 48 Stunden	Entf. 48 Std., spärl. Gas 48 Stunden	Rötung 24 Stunden, Gas —
Rohrzucker-Lackmusagar	Entfärbung 6 Tage, Gas —	unverändert	Entfärbung 24 Stunden, Gas —	Rötung 24 Std. Gas, Entfärbg. —	Entfärbung 24 Stunden, Gas —	Entfärbung 24 Stunden, Gas —	Entfärbung 24 Stunden, Gas —	Entfärbung 48 Stunden, Gas —	unverändert
Mannit-Lackmusagar	Rötung 24 Stunden, Gas —	Rötg. 24 Std., spärl. Gasbildg. 24 Std.	Rötg. 24 Std., spärl. Gasbildg. 48 Std.	geringe Rötg. 48 Stunden, Gas —	Rötg. 3 Tg., spärl. Gasbildg. 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas 24 Std.	Rötung 24 Stunden, Gas —
Neutralrotagar	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	Entfärbung 48 Stunden	Entfärbung 24 Stunden	Entfärbung 4 Tage	unverändert
Lackmus-Milchzuckerbouillon	Gas 24 Std., rasche Rötg.	Gas 24 Std., rasche Rötg.	Gas 24 Std., rasche Rötg.	Gas 48 Std., rasche Rötg.	Gas 24 Std., rasche Rötg.	Gas 24 Std., rasche Rötg.	Gas 3 Tage, rasche Rötg.	Gas 48 Std., rasche Rötg.	Gas 3 Tage, rasche Rötg.
Lackmus-Milchzuckernutroselösung	Rötung 48 Stunden	Rötung 5 Tage	Rötg. 48 Std., Koagulation 48 Stunden	Rötg. 24 Std., Koagulation 48 Stunden	Rötung 48 Stunden	Rötung 48 Stunden	Rötung 5 Tage	Rötung 6 Tage	Rötg. 24 Std., Koagulation 24 Stunden
Lackmus-Mannitnutroselösung	Rötung 24 Stunden, Koagulation 48 Stunden	Rötung 24 Stunden, Koagulation 24 Stunden	Rötg. 4 Tg., Koagulation 5 Tage	Rötung 24 Stunden, Koagulation 48 Stunden	Rötung 24 Stunden, Koagulation 24 Stunden	Rötung 48 Stunden, Koagul. 4 Tg.	Rötung 24 Stunden, Koagulation 48 Stunden	Rötung 48 Stunden, Koagulation 48 Stunden	Rötung 24 Stunden, Koagulation 24 Stunden
Lackmus-Rohrzuckernutroselösung	unverändert	Rötung 6 Tage	Rötg. 24 Std., Koagulation 3 Tage	Rötg. 24 Std., Koagulation 48 Stunden	Rötung 5 Tage	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Indol	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

unterscheiden sich alle Stämme durch die Beweglichkeit, außerdem durch die Milchzuckerzerlegung.

Unsere atypischen Coli-Stämme lassen sich, wenn man die Fähigkeit der Traubenzuckervergärung als Einteilungsgrund nimmt, in zwei Gruppen teilen: In Traubenzucker vergärende und solche, denen diese Fähigkeit abgeht. Diese letzteren nähern sich offenbar dem Bact. coli anaërogenes (Lembke), das aber im Gegensatz zu unseren Stämmen unbeweglich ist und Indol bildet. Milch wird nur von zweien unserer Stämme zur Gerinnung gebracht. (Maus I, Fledermaus I). Die übrigen rufen in der Milch auch nach mehreren Wochen keine Veränderung hervor.

Indol ist bis auf die Stämme Frosch I und II bei keinem der untersuchten Stämme nachzuweisen.

Neutralrot entfärben die beiden Stämme aus dem Frosch und Krebs II. Die anderen Stämme, die den Neutralrotnährboden unverändert lassen, wären nach dem Vorschlage von Scheffler schon aus diesem Grunde aus der Coli-Gruppe auszuschließen.

Die unseren atypischen Stämmen gemeinsamen Eigenschaften sind diejenigen, durch welche sie dem Bact. coli commune am meisten genähert werden. Beweglichkeit ist in 18—24-stündiger Bouillonkultur im hängenden Tropfen immer nachzuweisen, wenn auch manchmal nur bei ganz vereinzelten Individuen.

In Mannit-Agar mit Lackmuszusatz wird bei allen Stämmen Rötung, bei den meisten auch Gasbildung festgestellt. Die Gasbildung ist negativ bei Meerschweinchen I, Fledermaus I und II. Durchaus gleich verhalten sich alle Stämme in Mannitlackmusnutroselösung, in der regelmäßig Rötung und Koagulation auftritt.

In Milchzucker-Agar wird von allen Stämmen Säure, von allen mit Ausnahme von Fledermaus I und Mensch I auch Gas gebildet.

Milchzuckerlackmusnutroselösung wird von allen Stämmen in 1—6 Tagen gerötet, von Maus I, Fledermaus I auch koaguliert.

Die Milchzuckerlackmusbouillon röten alle unsere Stämme rasch unter Gasbildung.

Schließlich ist noch hervorzuheben, daß keiner unserer atypischen Coli-Stämme in Rohrzucker-Agar Gas zu bilden imstande ist; unter den typischen Coli hingegen fanden wir bei einer Reihe der von uns untersuchten Tierarten auch immer Rohrzucker vergärende neben solchen, die diese Eigenschaft nicht besitzen.

Ueberblicken wir das kulturelle Verhalten unserer atypischen Coli, so finden wir bei Berücksichtigung ihres Wachstums in Milchzuckernährböden deutlich ihren Charakter als Coli-Stämme ausgeprägt, während andererseits bei bloßer Beachtung ihres Verhaltens im Traubenzuckernährboden und Milch ihre Auffassung als Bact. coli gezwungen wäre. Daraus folgt, daß bei dem Versagen der serologischen Methoden zur Abgrenzung derartiger Bakterien von den ihnen Nächststehenden die kulturelle Differenzierung in ausgedehntem Maße zu Hilfe genommen werden muß.

Zusammenfassung.

Atypische Coli-Stämme (Paracoli) sind in den Faeces zahlreicher Tierarten aufzufinden. Ihre Unterscheidung vom typischen Bact. coli ist durch das Fehlen wichtiger Merkmale desselben (Gasbildung in

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Traubenzucker, Milchkoagulation) gegeben. Zur Differenzierung von derartigen Stämmen, die sich dem B. paratyphi B und B. enteritidis Gärtner nähern, eignen sich die Milchzuckernährböden. Es sind starke zeitliche Differenzen in der Zerlegung des Milchzuckers der verschiedenen Nährsubstrate zu konstatieren. Am raschesten wird der Milchzucker in der Milchzuckerbouillon zerlegt, weshalb sich diese zur Abtrennung von Paracolibacillen von den Vertretern der Gruppe des B. paratyphi B und B. enteritidis Gärtner empfiehlt.

Literatur.

Adam u. Meder, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. H. 7.
Andrejew, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 33. 1910.
Bahr, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912. H. 5/6.
Burri u. Andrejew, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 56. 1910. H. 3/4.
Dammann u. Stedefeder, Arch. f. Tierheilk. Bd. 36. 1910.
Escherich, Handb. v. Kolle-Wassermann, Bd. 2.
Gilbert, Zitiert nach Pfaundler-Escherich.
Glässer, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1910. No. 46—49.
Haendel u. Gildemeister, 5. Tagung d. Freien Vereinigung f. Mikrobiol. 1911.
Heinick, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909. No. 9.
Horn u. Huber, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 61. 1912.
Huber, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 56. 1910. H. 1.
Jaffé, Arch. f. Hyg. Bd. 76. 1912.
Jensen, Zitiert nach Bahr.
Kohlbrugge, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 30. 1901.
Krencker, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 39. 1906.
Kruchen. [Inaug.-Dissert.] Bonn, 1900.
Kruse, Dtsch. med. Wochenschr. 1907. No. 8/9.
Kutscher, Handb. v. Kolle-Wassermann. Erg. Bd. 1.
Lange, 6. Tagung d. Freien Ver. f. Mikrobiol. 1912.
Lembke, Zitiert nach Pfaundler-Escherich.
Lentz, Handb. v. Kolle-Wassermann. Erg. Bd. 2.
Loeffler, Dtsch. med. Wochenschr. 1909. 30.
Maassen, Zitiert nach Neufeld.
Meinicke u. Neuhaus, Med. Klin. 1909. 6.
Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 21.
Moore u. Wright, Ref. Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 31. 1992.
Neufeld, Handb. v. Kolle-Wassermann, Bd. 2.
Pfaundler, Ibidem.
Piorkowski, Berlin. klin. Wochenschr. 1899. No. 7.
Piorkowski u. Jess, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 29. 1901.
Radziewski, Zitiert nach Pfaundler.
Rimpau, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 38. 1911.
Rost, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 60. 1911.
Sangiorgi, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911.
Scheffler, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 28. 1900.
Seitz, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. 1912.
Titze u. Weichel, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 33. 1910.
Uhlenhuth u. Hübener, Med. Klin. 1908. No. 48.
Vallet u. Rimbaud, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 48. 1911.

Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ueber das Vorkommen von Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergifter bei Vögeln. Paratyphus B-Infektion beim Huhn.

[Aus der Abteilung für Tierhygiene des Kaiser Wilhelm-Instituts für Landwirtschaft zu Bromberg.]

Von Dr. **W. Pfeiler** und Dr. **A. Rehse.**

Die Beschreibung von durch Bacillen aus der Coli-Typhusgruppe hervorgerufenen Erkrankungen nimmt in der neueren medizinischen und veterinärmedizinischen Literatur einen weiten Raum ein. Vor allem sind die Beziehungen der bei verschiedenen Tieren und Tierarten gefundenen Bacillen zueinander und insbesondere zu den für Menschen pathogenen Bakterien dieser Gruppe zum Gegenstand zahlreicher Untersuchungen auf dem genannten Gebiete gemacht worden.

In letzter Zeit sind auch bei Vögeln des öfteren Bacillen gefunden worden, die nach ihrem kulturellen und agglutinatorischen Verhalten in die Coli-Typhusgruppe gestellt werden müssen. Es liegt in der Natur der Sache, daß es sich bei der Beschreibung dieser Fälle mehr oder weniger um Beiträge handelt, die kasuistischen Charakter tragen. Diese Befunde dürften jedoch ein um so größeres Interesse beanspruchen, als es bekannt ist, daß, ebenso wie nach dem Genuß von Fleisch größerer Haustiere, auch nach dem Verzehren von Geflügel in den verschiedensten Zubereitungsformen nicht selten heftige Erkrankungen und selbst Todesfälle beim Menschen beobachtet worden sind. Zählt doch Hübener (1) in seiner klassischen Monographie nicht weniger als 11 Krankheitsfälle auf, die nach dem Genuß von Geflügelfleisch auftraten. In 5 von diesen Fällen wurden, und zwar nach dem Genuß von geräucherter Gänsebrust, Pastete und Gänseklein sowie eines kranken Huhnes, durch die bakteriologische Untersuchung Paratyphusbacillen ermittelt.

Diese also nicht so seltenen „Vergiftungen", die, wie auch Hübener bei dem Falle in Mesum (Erkrankung einer ganzen Familie nach dem Genuß eines kranken Huhnes) bemerkt, durchaus nicht immer auf eine nachträgliche Infektion des Fleisches zurückzuführen sein dürften, weisen darauf hin, daß beim Schlachtgeflügel spontane Paratyphuserkrankungen vorkommen müssen, deren Erreger unter Umständen die menschliche Gesundheit zu schädigen imstande sind. Dieser Annahme steht jedoch die durch den Tierversuch festgestellte Tatsache entgegen, daß das Schlachtgeflügel eine große Widerstandsfähigkeit gegen die künstliche Infektion mit den Bacillen aus der Gruppe der Fleischvergifter besitzt. Außerordentliches Interesse dürften in dieser Beziehung die Versuche beanspruchen, die Reinhold (2) auf Veranlassung des verdienstvollen Leiters des Instituts für Seuchenlehre an der Stuttgarter Tierärztlichen Hochschule, Prof. Dr. Reinhardt, ausgeführt hat.

Reinhold infizierte Hühner, Tauben, Gänse und Enten durch endovenöse, intraperitoneale, subkutane und stomachikale Einverleibung großer Mengen virulenter Kulturen des Bacillus enteritidis Gärtner und des Bacillus paratyphosus B. Von 8 Hühnern verendete keines an den Folgen der Impfung, doch trat eine mehr-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tägige Störung im Allgemeinbefinden ein. Dagegen starben 8 von 10 Versuchstauben. Von 3 mit Gärtner-Bacillen infizierten Enten ging die subkutan geimpfte ein, während die stomachikale und intraperitoneale Verabreichung nur eine Erkrankung der Enten auszulösen vermochte. Nach subkutaner Infektion und Fütterung von Paratyphus B-Bacillen starben die infizierten Enten. Eine Gans ging nach intravenöser Injektion des Bacillus enteritidis ein, nach intravenöser und intraperitonealer Verimpfung des Bacillus paratyphosus B traten schwere Erkrankungen auf.

Am wenigsten empfänglich für Infektionen mit Bacillen der beiden Hauptgruppen der Fleischvergifter sind also Hühner, dann folgen Gänse und Enten; Tauben sind nach den Versuchen Reinholds einer solchen noch am zugänglichsten. Aber auch für letztere nimmt Reinhold an, daß eine tödliche Infektion unter normalen Umständen vom Verdauungstraktus, also der natürlichen Eintrittspforte der Mikroorganismen, nicht zustande kommen dürfte.

Somit findet die Möglichkeit des Vorkommens spontaner, durch Bakterien aus der Coli-Typhusgruppe verursachter Erkrankungen beim Schlachtgeflügel eine starke Einengung. Andererseits steht es fest, daß bei Vögeln Infektionen auftreten können, die ausgesprochen seuchenartigen Charakter tragen und deren Erreger in die sogenannte Hog-Choleragruppe gestellt worden sind. Für die Psittakose der Papageien wird sogar die Uebertragbarkeit auf den Menschen behauptet. Sind doch beispielsweise in der bekannten Epizootie in Zülpich bei Euskirchen 25 Personen erkrankt, von denen 3 starben (3). Die Annahme, daß es sich in solchen Fällen wirklich um Zoonosen gehandelt habe, erscheint jedoch nach den Untersuchungen von Leichtenstern (4) nicht immer hinreichend begründet, muß vielmehr für einzelne der sogenannten „Psittakosis-Hausepidemieen" abgelehnt werden.

Auch bei Kanarienvögeln sind Seuchen beschrieben worden, deren Erscheinungen denen der Psittakose außerordentlich ähneln und die auf dieselbe Ursache wie die Psittakose der Papageien zurückzuführen sein dürften.

Die durch Joest (5) und Zsupán (6) mitgeteilten, durch Bakterien aus der Enteritisgruppe bzw. dem Eberthschen Typhusbacillus sehr ähnliche Mikroorganismen verursachten Krankheitsgänge legen wenigstens wegen der Aehnlichkeit der klinischen und anatomischen Befunde diese Deutung sehr nahe.

Bewiesen dürfte diese Annahme durch Pfeiler (7) sein, der durch eingehende biologische Differenzierung und vergleichende Agglutinationsprüfung mit ihm durch M. Wassermann überlassenen echten Psittakosebacillen die Identität der von ihm gefundenen Bacillen dartun konnte. Es handelte sich in dem vorliegenden Falle um eine Epizootie, der mehr als 100 Vögel zum Opfer fielen. Obwohl die räumlichen Verhältnisse sehr beschränkte waren, erkrankte die aus 5 Köpfen bestehende Familie des Züchters nicht.

Nach vergleichenden Prüfungen, die Pfeiler vorgenommen hat, handelt es sich bei der neuerdings von Adam und Meder (8) beschriebenen Seuche der Kanarienvögel gleichfalls um eine Infektion mit Psittakosebacillen. Adam und Meder haben die Krankheit als Paratyphus B-Infektion aufgefaßt.

Um die Aufzählung zu schließen, sei endlich noch erwähnt, daß Tartakowski (9) Bacillen bei Sperlingen gefunden hat, die dem Psittakoseerreger nahe stehen.

Somit ist das Vorkommen von pathogenen Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergifter bei Vögeln sichergestellt. Es dürfte auch keinem Zweifel unterliegen, daß besondere Repräsentanten dieser Gruppe unter Umständen menschenpathogene Eigenschaften entfalten können, was namentlich mit Rücksicht auf die nach dem Genuß von Geflügel auftretenden Fleischvergiftungen als erwiesen anzusehen sein dürfte. Auf der anderen Seite muß es befremden, daß die künstliche Ansteckung des Geflügels, besonders der Hühner, mit Para B- und Gärtner-Bacillen große Schwierigkeiten bereitet. In Uebereinstimmung mit dieser experimentell ermittelten Tatsache stehen die Beobachtungen der Praxis, wonach durch Bacillen aus der Coli-Typhusgruppe verursachte und als solche auch sichergestellte Erkrankungen der Hühner zum mindesten zu den großen Seltenheiten zu gehören scheinen.

Danach schien es uns angezeigt, der erörterten Frage größere Aufmerksamkeit zuzuwenden, und wir haben Gelegenheit genommen, bei dem im Tierhygienischen Institut zu Bromberg zur Untersuchung kommenden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Tag nach der Beimpfung	Agar	Gelatine	Bouillon	Drigalski-Platte	Loeffler-Grünplatte	Milchzuckerbouillon	Traubenzuckerbouillon	Lackmusmolke
1.	Graugelbliche, üppige, zusammenhängende Kolonieen	Grauweiße, zusammenhängende Kolonieen. Keine Verflüssigung	Vom ersten Tage an stark getrübt	Runde, blaue, ziemlich üppige Kolonieen	Aufgehellt	Trübung, kein Gas	Trübung, Gasbildung	Rötung
2.						dgl.	dgl.	„
3.						„	„	Bläuung
7.						„	„	tiefblau
14.						„	„	„

Geflügel auf das Vorhandensein von Paratyphus-, Gärtner- und ähnlichen Bacillen zu achten. Diese Fälle müssen sehr selten sein, denn wir haben bislang nur einmal zu einer solchen Feststellung Gelegenheit gehabt. Um so mehr halten wir uns für verpflichtet, diesen Fall bekannt zu geben, zumal uns vorläufig die Wiedergabe derartiger Beobachtungen im allgemeinen wissenschaftlichen und sanitätspolizeilichen Interesse geboten erscheint. Der Vorbericht war kurz folgender:

In dem wohlgepflegten Bestande der Frau v. D. starben auf unaufgeklärte Weise ab und zu Hühner. Sie wurden unter anderem mit Fleischabfällen und zerkleinerten Knochen gefüttert.

Am 26. Juli wurde nun an die Abteilung ein toter Hahn eingesandt, an dem der nachstehende Befund erhoben wurde: Die Leiche ist die eines mittelgut genährten Tieres; sie zeigt mäßige Fäulnis. In der Leibeshöhle befindet sich kein fremder Inhalt, im Herzbeutel größere Mengen seröser Flüssigkeit. Am Magen und Darm bestehen keine krankhaften Veränderungen. Die Leber ist um das Dreifache vergrößert und weißgrau gefleckt. Auf dem Durchschnitte zeigen sich runde, bis reichlich erbsengroße Herde, die einen fettigen Glanz haben und von gleichmäßiger Beschaffenheit und weißlicher Farbe sind. Die Milz ist reichlich walnußgroß und infolge Fäulnis graugrün gefärbt. Am Epicard in der Kranzfurche finden sich einige warzige, bis kleinerbsengroße Wucherungen von der gleichen Farbe wie die in der Leber beschriebenen Stellen. Aehnliche, aber kleinere Veränderungen zeigt der Kehlkopf. An den übrigen Organen bestehen keine pathologischen Prozesse.

In mit Karbolfuchsin gefärbten Ausstrichpräparaten aus Herzblut und den Organen sind coliähnliche Stäbchen in größerer Menge nachweisbar, die sich an den Enden stärker färben (!) und gramnegativ sind.

Mit Rücksicht auf diesen mikroskopischen Befund wurden Drigalski-Platten mit Teilchen von verschiedenen Organen und der Muskulatur beimpft. Ueberall wuchsen in großer Zahl runde, blaue Kolonieen, die aus beweglichen Stäbchen zusammengesetzt sind. Diese haben, wie die Tabelle I zeigt, solche kulturellen Besonderheiten, daß sie als Glieder der Paratyphusgruppe anzusehen sind.

Zur weiteren Identifizierung wurden Agglutinationsversuche vorgenommen, und zwar mit vier verschiedenen Para B-Seris, je einem Typhus-, Para A-, Psittakose-, Suipestifer-, Voldagsen-, „Hühnertyphus"-[1]) und zwei Gärtner-Seris, sowie einem Serum, das durch

1) Mit Hühnertyphus bezeichnen wir einstweilen eine sehr ansteckende Infektionskrankheit der Hühner, deren Erreger wir jüngst zu studieren Gelegenheit hatten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kulturprüfung.

Milch	Loeffler-Grünlösung I	Loeffler-Grünlösung II	Barsiekow-lösung I	Barsiekow-lösung II	Hetsch-lösung	Neutral-rotagar	Endo-Agar
Ohne Veränderung	Gerinnung	Aufhellung	Rötung, Gerinnung	Ohne Veränderung	Rötung, Gerinnung	Unverändert	Oben leicht gerötet
dgl.	„	„	dgl.	dgl.	dgl., etwas Gas	dgl.	überall leicht gerötet
„	„	„	„	„	dgl.	„	dgl.
beginnende Klärung	„	„	„	„	„	„	„
Aufhellung, gelblich, dünnflüssig	„	„	„	„	„	„	„

mehrmalige intravenöse Behandlung eines Kaninchens mit dem zu identifizierenden Stamm selbst gewonnen war und einen Titer von 1 : 10000 hatte (= Hahnserum).

Tabelle II.

Agglutinationsprüfung.

Art des agglutinierenden Serums	Titer desselben	Die aus dem Hahn gezüchteten Bacillen werden agglutiniert (+) bzw. nicht agglutiniert (—) in Verdünnung des Serums von:							
		200	400	800	1600	2000	4000	8000	16 000
Paratyphus B-Serum (Institut)	1 : 1200	+	+	+	—	—	—	—	—
Paratyphus B-Serum (Pfeiler I)	1 : 16 000	+	+	+	+	+	+	+	+
Paratyphus B-Serum (Pfeiler II)	1 : 8000	+	+	+	+	+	+	+	—
Paratyphus B-Serum (Sächsisches Serumwerk Dresden)	1 : 8000	±	—	—	—	—	—	—	—
Typhusserum (Sächs. Serumwerk)	1 : 50 000	+	+	+	+	+	—	—	—
Paratyphus A-Serum (Sächs. Serumwerk)	1 : 4000	—	—	—	—	—	—	—	—
Psittakoseserum (Pfeiler)	1 : 4000	+	+	+	+	—	—	—	—
Suipestiferserum (Institut)	1 : 16 000	+	+	+	+	+	+	+	—
Voldagsenserum (Institut)	1 : 50 000	±	—	—	—	—	—	—	—
Gärtner-Serum (Pfeiler)	1 : 8000	+	—	—	—	—	—	—	—
Gärtner-Serum (Institut)	1 : 16 000	±	—	—	—	—	—	—	—
„Hühnertyphus"-Serum (Institut)	1 : 4000	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie Tabelle II lehrt, agglutinierten die Para B-Sera (Institut, Pfeiler I, Pfeiler II), Psittakose und Suipestifer die fraglichen Bacillen in Verdünnungen von 1 : 800, 1 : 16000, 1 : 8000 bzw. 1 : 1600 und 1 : 8000, dagegen zeigte das Para B-Serum des Sächsischen Serumwerks, das im übrigen einen anderen Para B-Stamm bis zur Titergrenze agglutinierte, keine Beeinflussung der Bakterien im Sinne der Agglu-

und die durch Typhusserum auffällig hoch beeinflußt wurden, ohne daß die Bacillen selbst als Typhusbacillen anzusehen wären. Wegen dieser Feststellung ist das Typhusserum auch im vorliegenden Falle für die Agglutinationsversuche mitherangezogen worden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tination. Die beiden Gärtner-Sera reagierten höchstens bis zu Verdünnungen von 1 : 200, das Typhusserum bis 1 : 2000, das Para A-, Voldagsen- und „Hühnertyphus"-Serum überhaupt nicht.

Umgekehrt beeinflußte das „Hahnserum", wie Tabelle III zeigt, den Paratyphus B-Stamm „Institut" und eine aus dem Loefflerschen Institute bezogene Para B-Kultur bis zu einer Verdünnung von 1 : 8000, einen Suipestifer-Stamm bis 1 : 4000. Ein Para A- und ein Gärtner-Stamm wurde bei 400-facher Verdünnung nur noch teilweise agglutiniert, ein anderer Gärtner-Stamm, ebenso wie Typhus- und „Hühnertyphus"-Bacillen nur mehr bei 200-facher Verdünnung. Voldagsen-Bacillen wurden überhaupt nicht beeinflußt.

Tabelle III.
Agglutinationsprüfung.

Testflüssigkeit aus	Das „Hahnserum" (Titer 1 : 10 000) agglutiniert (+) bzw. agglutiniert nicht (—) die Bacillen in einer Verdünnung von:						
	200	400	800	1600	2000	4000	8000
Paratyphus B-Bacillen (Institut)	+	+	+	+	+	+	±
Paratyphus B-Bacillen (Greifswald)	+	+	+	+	+	+	+
Paratyphus A-Bacillen (Institut)	+	±	—	—	—	—	—
Typhusbacillen (Greifswald)	+	—	—	—	—	—	—
Gärtner-Bacillen (Greifswald)	+	—	—	—	—	—	—
Gärtner-Bacillen (Institut)	+	±	—	—	—	—	—
Voldagsen-Bacillen (Institut)	—	—	—	—	—	—	—
Suipestiferbacillen (Institut)	+	+	+	+	+	±	—
„Hühnertyphus"-Bacillen (Institut)	+	—	—	—	—	—	—

Mithin ist der isolierte „Hahnenstamm", wenn man von dem Ergebnis der Versuche mit dem Dresdener Para B-Serum absieht, auf Grund seines biologischen und agglutinatorischen Verhaltens als Para B-Stamm und die Infektion des Hahnes als Erkrankung im Sinne einer Para B-Infektion aufzufassen.

Diese Feststellung war es, die uns im Zusammenhang mit den oben gemachten Ausführungen dazu anregte, im Tierversuch zu erproben,

Tabelle IV.
Mit infektiösem Ausgangsmaterial infizierte Versuchstiere.

No.	Tiergattung	Art der Infektion	Infiziert mit	Tot nach	Gesund ausgeschieden nach	Bakteriologischer Befund
1	Huhn	intramuskulär	Herzblut	—	3 Wochen	—
2	Taube	„	„	—	3 „	—
3	Kaninchen	subkutan	Leber u. Muskel	—	3 „	—
4	Meerschweinchen	„	dgl.	10 Tagen	—	Paratyphusbacillen
5	Maus	„	Leber	2 „	—	—
6	„	„	Muskel	5 „	—	Paratyphusbacillen
7	„	per os	„	6 „	—	dgl.
8	„	dgl.	„	5 „	—	—
9	„	„	Leber	4 „	—	—
10	„	„	„	9 „	—	Paratyphusbacillen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie sich der fragliche Bacillus hinsichtlich seiner Pathogenität für Hühner und das Geflügel überhaupt sowie die gewöhnlichen kleinen Versuchstiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) verhielt, und ob es mit ihm gelingen würde, eine übertragbare Hühner- oder Geflügelseuche, die nach dem Vorbericht nicht ausgeschlossen schien, zu erzeugen.

Deshalb wurden außer einem gemäß der Uebung des Instituts intramuskulär mit Herzblut infizierten Huhn und einer Taube am folgenden Tage noch weitere Versuchstiere mit Organteilchen, die inzwischen schon stark in Fäulnis übergegangen waren, geimpft. Endlich wurden später Infektionsversuche mit Reinkulturen des „Hahnenstammes" vorgenommen.

Tabelle V.
Mit Reinkulturen infizierte Versuchstiere.

No.	Tiergattung	Art der Infektion	Menge der Kultur	Tot nach	Gesund ausgeschieden nach	Bakteriologischer Befund
1	Huhn	per os mit Kleie	2 Agarkulturen (24-stündig)	—	3 Wochen	—
2	„	intramuskulär	$^1/_2$ Agarkultur (24-stündig)	2 Tagen	—	Paratyphusbacillen
3	Hahn	„	$^1/_8$ Agarkultur von No. 2 (24-stündig)	—	3 Wochen	—
4	„	per os mit Kleie	4 Kulturen von No. 2 (24-stündig)	—	3 „	—
5	Taube	dgl.	1 Agarkultur (24-stündig)	—	3 „	—
6	„	intramuskulär	$^1/_4$ Agarkultur (24-stündig)	1 Tage	—	Paratyphusbacillen
7	Gans	per os mit Kleie	2 Agarkulturen (24-stündig)	—	3 Wochen	—
8	Ente	dgl.	dgl.	—	3 „	—
9	Maus	subkutan	$^1/_8$ Agarkultur (24-stündig)	1 Tage	—	Paratyphusbacillen
10	„	„	dgl.	1 „	—	dgl.
11	„	„	$^1/_2$ ccm Bouillonkultur (6-tägig)	12 Stunden	—	„
12	„	„	1 ccm Bouillonkultur (6-tägig)	12 „	—	„

Aus Tabelle IV geht in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Versuche in Tabelle V hervor, daß Hühner und Tauben sich wie gegen Paratyphusstämme im allgemeinen, so auch gegen den fraglichen Stamm sehr widerstandsfähig verhalten. Nach Infektion mit Organteilchen verendeten weder Huhn noch Taube, ebenso nicht nach stomachikaler Verabreichung von mit Kulturen verunreinigtem Gerstenschrot. Nur nach intramuskulärer Injektion von $^1/_2$ bzw. $^1/_4$ Agarkulturabschwemmung starben die Versuchstiere, und zwar das Huhn nach 2, die Taube nach 1 Tage, während die Wiederholung des ersten Versuches ein negatives Ergebnis hatte. Da sich Gans und Ente bei Verfütterung des Para B-Stammes gleichfalls refraktär

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verhielten, kann ihm eine weitergehende pathogene Wirkung für Geflügel überhaupt nicht zugesprochen werden. Es muß sich vielmehr in dem vorliegenden Falle um die sporadische Erkrankung eines Einzeltieres gehandelt haben.

Daß diese Annahme richtig war, dürfte sich auch aus folgendem ergeben. Unsere Bitte, weitere Hühner einzusenden, wurde zunächst nicht erfüllt. Erst 3 Wochen nach dem Eingang des fraglichen Tieres wurde ein zweites eingesandt, bei dem, ebenso wie bei einem 2 Monate später eingeschickten die chronische Form der Geflügelcholera festgestellt wurde. Erscheinungen von der Art wie bei diesen Tieren waren jedoch bei unserem Hahn nicht festzustellen gewesen. Die vorhandenen Veränderungen hatten vielmehr von vornherein die Diagnose „Geflügelcholera" unwahrscheinlich gemacht. Erreicht doch die Vergrößerung der Milz und der Leber bei dieser Krankheit niemals den Umfang, wie er von uns beschrieben worden ist. Auch sind die nekrotischen Veränderungen, die von der Geflügelcholera wohlbekannt sind, niemals von der Größe einer Erbse und darüber.

Was einzig und allein für das Bestehen einer gleichzeitigen Geflügelcholerainfektion hätte sprechen können, war der mikroskopische Befund. In den Ausstrichpräparaten waren, wie oben erwähnt, deutlich bipolar färbbare, gramnegative Stäbchen in größerer Menge vorhanden gewesen. Wenn diese auch größer und plumper waren, als Geflügelcholerabacillen es gemeinhin sind, so ist ihre mikroskopische Unterscheidung von anderen bipolar gefärbten Mikroorganismen nicht immer einfach. Denn nach Pfeilers Beobachtungen sehen Psittakosebacillen, also den Para B-Bacillen außerordentlich nahestehende Bakterien, im Herzblutausstrich bei ovoider Gestalt den Geflügelcholerabacillen bis auf minimale Abweichungen in der Größe sehr ähnlich.

Wie wir gesehen haben, klärte die Aussaat auf der Blauplatte diesen Zweifel bald auf. Die Beimpfung dieses oder eines anderen elektiv wirkenden Nährbodens sollte daher in Zweifelsfällen stets für die Differenzierung neben dem Tierversuch herangezogen werden, eine Maßnahme, die mit Rücksicht auf die von vornherein nicht auszuschließende gesundheitsschädigende Wirkung mit Para B infizierten Geflügelfleisches besonders angezeigt erscheint.

Veranlaßt durch die später erfolgte Feststellung der Geflügelcholera in dem Bestande, haben wir uns dann noch die Frage vorgelegt, ob der fragliche Hahn etwa bereits die Geflügelcholera überstanden hatte und infolge dieser Erkrankung so geschwächt war, daß er einer zufälligen Paratyphusinfektion etwa mit in den verfütterten Fleischabfällen oder den zerkleinerten Knochen vorhanden gewesenen Bacillen zum Opfer fallen konnte? Wir haben in Verfolgung dieses Gedankenganges, obwohl wir von der Schwierigkeit seines experimentellen Beweises überzeugt waren, versucht, diese Schwächung der Hühner für die nachfolgende Para B-Infektion herzustellen, indem wir 3 Tiere mit im Institut bereiteter Geflügelcholeravaccine in Mengen von 10, 12 und 14 ccm impften und sie 3 Tage später mit je drei 24-stündigen Agarkulturen des fraglichen Stammes infizierten. Eine Erkrankung trat jedoch auch hier nicht ein.

Im Gegensatz zu dieser mangelnden Infektiosität für Geflügel hat der „Hahnenstamm" die bekannte Angriffskraft der Para B-Stämme für

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die gewöhnlichen kleinen Versuchstiere gezeigt. Wenn, was diesem Satze zu widersprechen scheint, einige Mäuse eingingen, ohne daß bei ihnen Para B-Bacillen nachzuweisen waren, so dürfte dieser interkurrente Tod bei der faulen Beschaffenheit der verimpften Organe seine Erklärung finden. Bei den übrigen Mäusen und dem Meerschweinchen ließen sich Para B-Bacillen von der gleichen Agglutinabilität wie der „Hahnenstamm" züchten.

Endlich sei noch erwähnt, daß unser Stamm in der Kultur hitzebeständige Gifte (Toxine, Endotoxine?) bildete. Zwei mit $^1/_2$ bzw. 1 ccm unfiltrierter, 6-tägiger Bouillonkultur, die 15 Minuten der Siedehitze ausgesetzt gewesen war, infizierte Mäuse waren nach 12 Stunden schwer krank. Die eine erholte sich wieder, die andere starb. Die beimpften Agarröhrchen und die Blauplatte blieben steril. Wenn dieses Verhalten auch nicht dafür spricht, daß der Stamm durch ein hohes Giftbildungsvermögen ausgezeichnet ist, so dürfte man doch berechtigt sein, die Erkrankung beider und den Tod des einen Versuchstieres auf die Wirkung von Giften zurückzuführen, zumal wenn man sich mit Müller (10) auf den Standpunkt stellt, daß bei längerer Fortzüchtung in Kulturen — dies war bei uns der Fall — das Giftbildungsvermögen abnimmt und ganz verschwinden kann.

Literatur.

1) Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena (Gust. Fischer) 1910.
2) Reinhold, Infektionsversuche mit den „Fleischvergiftern" beim Geflügel. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. p. 312—334.)
3) —, Dtsche tierärztl. Wochenschr. 1909. p. 527.
4) Leichtenstern, Ueber infektiöse Lungenentzündungen und den heutigen Stand der Psittacosisfrage. Werden durch spezifisch erkrankte Papageien bösartige Lungenentzündungen beim Menschen hervorgerufen? (Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl. Jahrg. 18. Heft 7 u. 8.)
5) Joest, Eine durch Bakterien der Enteritisgruppe verursachte Kanarienvogelseuche. (Ber. d. pathol. Inst. üb. d. Kgl. Tierärztl. Hochschule zu Dresden a. d. Jahr 1906. p. 17—18.)
6) Zsupán, Gastro-entérite infectieuse des canaris (typhus des canaris). [Inaug.-Diss.] (Közlemenyek az összchasonlitó élet-ès Kórstan Köréböl. Bd. 8. 1909. p. 149; cf. Rev. génér. T. 15. No. 183.)
7) Pfeiler, Ueber ein seuchenhaftes, durch Bakterien aus der Paratyphusgruppe verursachtes Kanariensterben. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. Jahrg. 27. 1911. p. 953—954.)
8) Adam u. Meder, Ueber Paratyphus B-Infektionen bei Kanarienvögeln und Untersuchungen über das Vorkommen von Bakterien der Coli-Typhusgruppe im normalen Kanarienvogeldarm. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. p. 569—582.)
9) Tartakowski, zit. nach Nocard et Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. Paris 1905. p. 234—235.)
10) Müller, Der Nachweis von Fleischvergiftungsbakterien in Fleisch und Organen von Schlachttieren etc. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. p. 335—373.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Fuso-spirillare Assoziation in einem Falle von Pseudoelephantiasis des unteren linken Gliedes bei einem Araber.

[Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Militärhospitals von Tripolis.]

Von Stabsarzt **Alfredo Bevacqua,**
Privatdozent für pathologische Anatomie an der Universität Neapel.

Mit 3 Figuren.

Von großem Interesse scheint mir die Beobachtung, über die ich berichten werde, besonders vom ätiologischen Standpunkte aus und wegen der anatomisch-pathologischen Form zu sein, da beides diesen Fall als eine wahre Seltenheit erscheinen läßt.

Ich habe Gelegenheit gehabt, diesen Fall vergangenen Februar in Tripolis in der Poliklinik Guido Baccellis, deren chirurgische Sektion ich leitete, bei einem Araber, namens Mohamed Saeed, zu beobachten.

Die klinische Geschichte ist mangelhaft wegen der Schwierigkeit, sie aus dem Patienten herauszuholen. Er ist Tripolitaner, 42 Jahre alt, hat Frau und 2 Kinder, alle bei guter Gesundheit. Hat Brüder und Schwestern gehabt, welche an Krankheiten gestorben sind, die er nicht genauer anzugeben weiß.

Er erzählte mir, daß er niemals von einer anderen Krankheit vor der gegenwärtigen befallen gewesen sei; diese begann etwa 20 Jahre vor dieser Zeit an den Zehen des linken Fußes infolge eines Stoßes, den er von einem türkischen Soldaten erhalten hatte. Nach diesem Stoß schwoll der Fuß an, und der Patient sah eine gelbe Flüssigkeit aus den Zehen desselben Fußes hervorkommen, welcher seit jener Zeit nicht mehr geheilt ist.

Er berichtete fernerhin, daß er vor nunmehr $2^1/_2$ Jahren wegen eines Verdrusses, den er hatte, das Bein stark mißhandelte, welches dann außerordentlich geschwollen wurde und vergangenen Januar, 2 Monate ehe er sich meiner Beobachtung darbot, an verschiedenen Stellen stark schwärte, aus welchen er eine eiterige Flüssigkeit herauskommen sah. Wegen der schweren Leiden, die hieraus erfolgten, entschloß er sich, sich in die Poliklinik zu begeben, um von denselben befreit zu werden.

Saeed zeigt eine normale Konstitution des Knochenbaues, ist ungefähr 1,70 m groß, hat einen abgefallenen Nährzustand; die Farbe seiner Haut ist braun, mit einer Neigung zum Schwarzen, und die der sichtbaren Schleimhäute sehr bleich.

Er ist sehr leidend wegen des Schmerzes, den er in dem Gliede empfindet, besonders beim Gehen, welches ein hinkendes ist.

Bei der Untersuchung des Gliedes schlägt die Anschwellung des Beines und des Fußes, welche beide wegen derselben ein elephantiastisches Aussehen haben: Die Haut, die beide umgibt, hat eine dunklere Farbe als die übrige Hautoberfläche und ist mit kleinen Schüppchen, wie bei der Ichthyosis, bedeckt.

Die Haut des Beines ist mit kleinen miliaren Knötchen besprenkelt und bietet außerdem Verluste an Substanz dar, die mit fleischigen Knötchen nach Art eines Hühnersteißes bedeckt sind, aus welchen eine eiterartige, sehr stinkende Flüssigkeit herausgeht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man solche Oeffnungen sondiert, bemerkt man eine weitgehende Loslösung der gewöhnlichen Fascie von der darunter befindlichen Aponeurosis; die Haut ist durch ein hartes Oedem stark verdickt; die fistulösen Sinus haben keine Beziehungen weder zu den darunter befindlichen Muskeln, noch zu den Knochen.

Der Fuß ist deformiert, sehr geschwollen in der Gegend der Fußwurzel und des Spanns, retrahiert gegenüber dem Arcus plantaris, mit geschwollenen Zehen, welche auf dem Rücken mit Knötchen versehen sind, die sich so gruppiert haben, daß sie ein charakteristisches blumenkohlartiges oder maulbeerartiges Aussehen darbieten (Fig. 1, Photographie).

Fig. 1.

Zu der Deformation des Fußes trägt noch die hammerartige Stellung der mittleren Zehe bei. Ein Druck ist schmerzhaft, besonders auf die Zehen, weniger beim Beine.

Um die weitgehende subkutane Loslösung am Beine zu drainieren und die darin enthaltene eiterige Materie zu entfernen, führe ich zwei lange Inzisionen aus, welche die gewöhnlichen Fascien betreffen, eine seitliche äußere und eine mehr hintere, unterhalb der ersteren, und setze sie untereinander in Verbindung. Mittels dieser beiden breiten Schnitte, deren Ränder ich noch ausdehne, kann ich mir Rechenschaft geben von den Verhältnissen der unter der Haut befindlichen Gewebe.

Das subkutane Gewebe stellt sich als ein weicher, speckartiger, nachgiebiger, sehr stinkender Brei dar, durch welchen der Finger ohne irgendwelchen Widerstand über die Aponeurosis hingleitet fast die ganze Ausdehnung des Beines entlang.

Die Lymphdrüsen der entsprechenden inguinalen Region zeigen keine Empfindlichkeit, ebensowenig die Oberflächendrüsen der übrigen Teile des Körpers.

Die verschiedenen Organe und Apparate sind gesund. Der Kranke wurde Waschungen mit verdünnter Lugol-Lösung und einer aseptischen Behandlung des Gliedes und einer allgemeinen wiederherstellenden Kur mit eisenhaltigem Arsenik unterworfen.

Bakteriologische Untersuchung.

Zunächst wurden Gewebsstückchen von den fleischigen Knöpfchen der kutanen Oeffnungen und von dem subkutanen Gewebe entnommen, um sowohl Striche als auch Einbettungen auszuführen.

Eine erste von Stabsarzt Gallia mit den Strichen angestellte Untersuchung ließ sehr viele banale Staphylokokken und Kokken wahrnehmen, von welchen letzteren einige, die sehr dick waren, eine nicht sehr be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stimmte Form hatten, so daß sich verschiedenartige Interpretationen über dieselben aufstellen ließen.

Nach einigen Tagen entnahm ich unter Beachtung aller aseptischen Regeln Material von den Oberflächenknötchen der Zehen und des Beines, nachdem ein tiefer Einschnitt an diesen Zehen und dem Beine vorgenommen worden war. Mit dem Material wurden Striche auf zahlreichen Platten ausgeführt.

Ebenso wurden Präparate zu Strichkulturen von den fleischigen Knöpfchen und von dem Eiter hergestellt, der aus den fistulösen Sinus des Beines herauskam.

Ferner wurden Stückchen Haut, welche die Knötchen, sei es der Zehen, sei es des Beines, enthielten, abgetrennt und in einer hydroalkoholischen essigsaueren Sublimatlösung fixiert. Nach den gewöhnlichen Uebertragungen wurden sie in Paraffin eingeschlossen.

Bei der bakteriologischen Untersuchung der Striche zeigt sich eine reiche Bakterienflora, die aus verschiedenen Formen von Mikroorganismen besteht, unter welchen kokkenartige, paarweise verbundene Formen und ein kurzer, leicht gekrümmter Bacillus wahrnehmbar sind, welch letzterer gleichmäßig mit Anilinfarben gefärbt wird.

Unter den erwähnten Bakterien sind außerdem zahlreiche andere Formen von langen Bacillen zu bemerken, welche isoliert oder auch miteinander verbunden, leicht um ihre eigene Achse gekrümmt, spindelförmig sind, sich nicht gegen Gram widerstandsfähig zeigen und sich schwach mit Anilinfarben färben lassen. Im Innern des erwähnten Bacillus, besonders in den Präparaten nach Giemsa, finden sich einige Körnchen vor, die in viel intensiverer Weise violett gefärbt sind (Fig. 2, Zeichnung).

Fig. 2.

Solche Bakterien können wegen der morphologischen Eigentümlichkeiten und der charakteristischen Färbungsfähigkeit dafür angesehen werden, daß sie zur Gruppe der spindelförmigen Bacillen gehören, welche von mehreren Beobachtern und hauptsächlich von Vincent, namentlich bei Stomakake und bei den Läsionen der Mundhöhle, beschrieben worden sind. Ueberdies ist das Faktum wichtig, daß die erwähnten Bacillen in dem vorliegenden Untersuchungsfall, wie sich solches schon bei den Läsionen des Mundes, besonders den gangränösen, und der Tonsillen erwiesen hat, mit zahlreichen Exemplaren von Spirillen vermischt sind, welche zwei oder drei Krümmungen, Uebergänge zu einer regelmäßigen Spirale, und stark zugespitzte Enden zeigen, wie dieses gewöhnlich bei Spirochaeta perfringens und bei anderen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Spirillen, die sich in der Mundhöhle des Menschen vorfinden, wahrzunehmen ist (Fig. 2).

Eine weitere Untersuchung, die 1 Monat nachher mit Oberflächenknötchen des Beines ausgeführt wurde, ergab denselben bakterioskopischen Befund.

Die Nachforschung nach dem Lepra- und dem Tuberkulosebacillus, die in ausgedehntem Maße sowohl bei den Ausstrichen als auch bei den Schnitten der Knötchen ausgeführt wurde, war immer negativ.

Histologische Untersuchung.

Abgesehen von wenig bedeutungsvollen Veränderungen der epidermischen Schichten, über welche ich mich nicht aufzuhalten brauche,

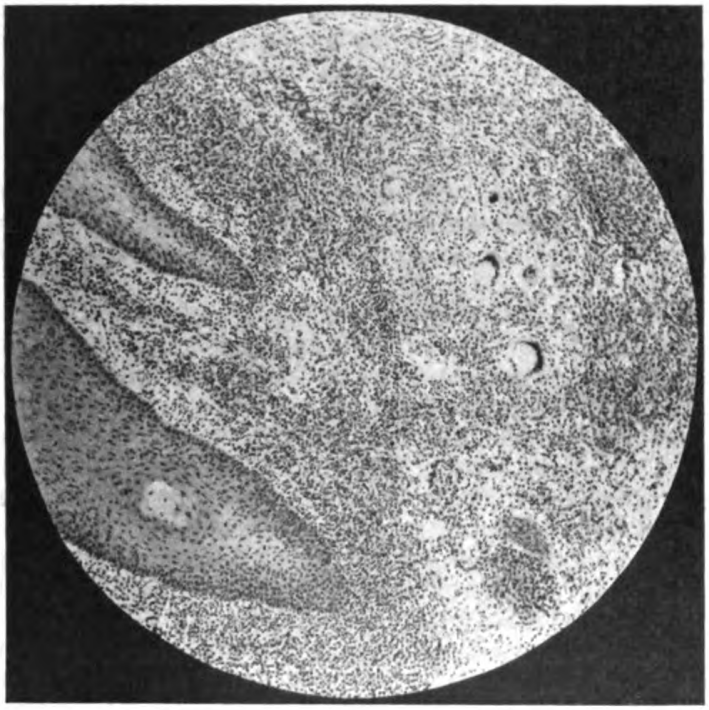


Fig. 3.

gehören die wichtigsten kutanen Läsionen dem Derma und dem subkutanen Bindegewebe an und lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen: Starke nukleare Infiltration der unter-epidermischen Schichten, besonders der Papillen, in welchen zahlreiche, sehr große Zellen wahrgenommen werden, deren Kerne fast immer rosenkranzartig angeordnet sind, während die Zellen von zahlreichen epitheloidischen Elementen und von einer parvicellularen Schicht sich umgeben finden, wie dieses bei den gewöhnlichen Granulomen wahrzunehmen ist (Fig. 3, Mikrophotographie).

In allen Schnitten, die von verschiedenen Knötchen her erhalten wurden, habe ich niemals irgendwelchen nekrotischen oder Verkäsungsgrind angetroffen; fast immer ist das Granulom mit der Epidermis bedeckt wahrzunehmen; selten fehlt diese an irgendeiner Stelle. Keine

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schnitte von Talgdrüsen sind zu beobachten, nur Fragmente von Schweißdrüsen, welche, wenn auch nicht beständig, verändert sind.

Aus dem histologischen und bakteriologischen Befunde, worüber oben berichtet wurde, und aus der klinischen Geschichte des Patienten geht hervor, wie bei dieser pseudoelephantiastischen Form des Gliedes es sich um eine Infektion handelt, bei welcher, wie man fast mit Sicherheit sagen kann, die fuso-spirillare Symbiose das ätiologische Moment ist, indem dieses die granulomatösen Bildungen verursacht, die wir in der Haut angetroffen haben; zu diesem Moment ist eine sekundäre Infektion des subkutanen Zellgewebes des Beines bei einem nachfolgenden Zeitpunkte hinzugekommen. Der spindelförmige Bacillus, dem sich eine spirilläre Form zugesellt hat, ist in mannigfachen pathologischen Prozessen angetroffen worden.

Vincent[1]) hat in den Jahren 1895—96, als er in Algier im Hospital des Dey die Geschwüre, die die Araber ihm an den Beinen und den Füßen zeigten, in bakteriologischer Hinsicht studierte, in dem Exsudat, welches solche Geschwüre bedeckte und demjenigen der nosokomialen Gangrän sehr ähnlich war, einen spindelförmigen Bacillus in Assoziation mit einem sehr feinen Spirillum angetroffen, welches sich nur schwierig färben ließ, gegen Gram nicht widerstandsfähig und nicht zu kultivieren war, in einigen Fällen sich zahlreicher als der Bacillus vorfand und zugleich mit anderen banalen Keimen auftrat. Vincent behauptete, daß die nosokomiale Gangrän von einer solchen fuso-spirillaren Symbiose herrührt.

Derselbe Autor[2]) traf in der Folge dieselbe Assoziation in einigen Formen der Angina an; unter diesen unterschied er die diphtheroidische Form, welche seltener ist und bei welcher der spindelförmige Bacillus allein existiert, und die ulzero-membranöse Form, bei welcher ein solcher Bacillus mit einem feinen Spirillum sich vereint vorfindet.

Wellman[3]) beobachtete den spindelförmigen Bacillus, mit verschiedenen Formen der Spirochaeta assoziiert, unter welchen die Perfringens wahrzunehmen war, die bei ulzerativen Läsionen der Frambösie vorhanden ist, während er in den von derselben intakt gebliebenen Papulae eine Spirochaeta antraf, welche morphologisch mit der Pertenuis Castellani identisch war.

Ferner ist die Assoziation dieser beiden Mikroorganismen in den suppurativen und gangränösen Prozessen des Mundes, allein oder mit anderen Keimen [Felmann[4])] in den Suppurationen der Gelenkeinfügungen, der Lunge [Silberschmidt)[5]] und der anderen inneren Organe [Costa[6])] angetroffen worden.

---

1) Vincent, Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'hôpital. (Annal. de l'Inst. Pasteur. T. 10. 1896. p. 488.)

2) Vincent, Sem. méd. 1901. p. 100.

3) Wellman, On the morphology of the spirochaetae found in yaws papules. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11. Sept. 1907. p. 545, 547.)

4) Felmann, Beiträge zu den durch Bacillus fusiformis und Spirillum dentium hervorgerufenen Infektionen, mit besonderer Berücksichtigung der Eiterungen. (Wien. klin. Wochenschr.)

5) Silberschmidt, Ueber den Befund von spießförmigen Bacillen (Bac. fusiforme Vincent) und von Spirillen in einem Oberschenkelabszeß beim Menschen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 30. 1901. No. 2.)

6) Costa, Le bacille fusiforme et le spirille de Vincent en association avec d'autres germes, dans un cas de nécropiohémie. (Réunion biolog. Marseille in Compt. rend. Soc. Biol. T. 67. 1909.)

Der Autor nahm in dem Eiter, der bei der Autopsie eines Individuums entnommen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nach Felmann bleibt die Infektion gewöhnlich lokalisiert, selten dringt sie in das Blut ein, bisweilen kann sie eine Metastase ergeben.

Man könnte die Häufigkeit einer solchen mikrobischen Assoziation erklären, wenn man mit Tunnicliff und Ruth[1]) die Identität der beiden Parasiten annimmt, da nach diesen Autoren das Spirillum ein Entwickelungsstadium des Bacillus fusiformis darstellt. In der Tat haben dieselben Autoren in den Reinkulturen von Bacillus fusiformis Spirochätenformen gefunden, die den von dem Material herrührenden (nach 28 Stunden bis zu 5 Tagen) analog waren.

Aus diesen kurzen Andeutungen würde hervorgehen, daß die fuso-spirillare Assoziation sich hauptsächlich in den gangränösen und suppurativen Prozessen vorfindet[2]).

In unserem Fall nehmen wir sie in einem kutanen Granulom wahr, welches vom strukturalen Gesichtspunkte aus ziemlich ähnlich demjenigen der Tuberkulose, Syphilis, Lepra usw. ist, von welchem sie sich nur unterscheidet durch den sehr langen Verlauf (20 Jahre) ohne Anlaß zu einer Zerstörung des Gewebes, zu Ulzerationen, noch zu einer Verkäsung gegeben zu haben, wie solches gewöhnlich bei diesen letzteren morbösen Prozessen geschieht.

Allerdings, um mit großer Sicherheit schließen zu können, daß die Spirochaeta und der spindelförmige Bacillus, die wir vorgefunden haben, die Agentien des beobachteten kutanen Granuloms sind, hätten wir die kulturelle Probe und die Reproduktion der Läsion an Versuchstieren haben müssen.

Wenn ich nun von der Tatsache absehe, daß die besonderen Bedingungen, unter denen ich mich befand, und die Spärlichkeit adäquater Mittel mich hinderten, kulturelle Versuche und Inokulationen vorzunehmen, so hätte mich die sehr große Schwierigkeit, das Spirillum zu kultivieren, in eine gleiche Unmöglichkeit versetzt, das Ziel zu erreichen.

Gleichfalls hätte aber auch wegen der gleichzeitigen Wirksamkeit vieler anderer banaler Keime die Einimpfung der emulsionierten Tuberkeln bei Versuchstieren aller Wahrscheinlichkeit nach ein negatives Resultat ergeben.

Indessen kann der Umstand, daß ich diese beiden Keime beständig in allen Strichen, die von den verschiedenen kutanen Knötchen erhalten wurden, angetroffen habe, die beständige Abwesenheit des Bacillus der Lepra, der Tuberkulose und der Spirochaeta pallida, die ungeheuere Länge des Verlaufs, das Fehlen von nekrotischen Grindteilchen und von zerstörenden Prozessen, welche bei den gewöhnlichen Granulomen, die seit einer gewissen Zeitperiode her datieren, so häufig vorkommen, mich zu dem Schlusse führen, daß das beobachtete Granulom von der fuso-spirillaren Assoziation herrührt.

Dies ist das wirklich wichtige Faktum bei dem untersuchten Falle, welcher, wie ich glaube, nicht von anderen beobachtet worden ist,

---

wurde, welches infolge von Infektion, verbunden mit stinkender Diarrhöe, typhösem Zustand und vielfachen Geschwüren der inneren Organe, gestorben war, den Bacillus fusiformis und das Spirillum zusammen mit Kokken wahr.

1) Tunnicliff and Ruth, The identity of fusiform bacilli and spirilla. (The Journ. of infect. dis. Vol. 3. Chicago 1906. No. 1. p. 148.)

2) Piccinnini traf in 2 Fällen von Phlegmone lignea des Halses den Bacillus fusiformis ohne spirillare Assoziation an. (Contributo all' etiologia del flemmone ligneo del collo. Il Policl., Sez. Chir. 1911. p. 433.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:51 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wenigstens nach den angestellten bibliographischen Nachforschungen zu urteilen, von welchen ich übrigens nicht behaupte, daß sie vollständig sind.

Was den nekrotisch-suppurativen Prozeß des subkutanen Bindegewebes des Beines angeht, welcher Anlaß zu der pseudo-elephantiastischen Form desselben gegeben hat, so halte ich daran fest, daß es sich um eine sekundäre Infektion handelt, die von denselben Keimen herrührt. Zu dieser Ueberzeugung führt mich die Natur des Exsudats, welches in das subkutane Gewebe eindringt und sehr ähnlich dem Exsudat ist, welches bei den Prozessen zu beobachten ist, die durch die fuso-spirillare Assoziation (nosokomiale Gangrän usw.) unterhalten werden, und der positive bakterioskopische Befund in betreff der Gegenwart des Bacillus fusiformis und des Spirillum im Eiter und im Exsudat des subkutanen Gewebes des Beines.

Ich hätte gerne den Patienten den Injektionen von Salvarsan unterwerfen wollen, welche bei gewissen parasitären Formen, besonders spirillären, wie dem Pian, so nützlich sind, weswegen ich ihm dringend riet, sich in das Zivilhospital zu begeben, auch um Muße zu haben, ihn besser studieren und verfolgen zu können, aber der Kranke ließ sich nach einem Monat einer fruchtlosen Kur nicht mehr sehen.

Nachdruck verboten.

Bacterium pseudopestis murium n. sp.

[Institut d'Hygiène et de Parasitologie de l'Université de Lausanne.]

Par **B. Galli-Valerio.**

Avec 5 figures.

Au courant de 1912, je recevais du Jura quelques bouteilles d'eau de source, dans le but de vérifier si l'eau en question pouvait déterminer le goitre chez le rat. Cette eau, montrait à l'examen bactériologique 50 colonies par centimètre cube et absence de B. coli.

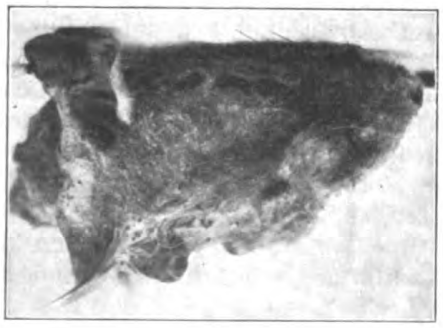


Fig. 1.

Je plaçais alors dans une cage Mus rattus No. 1 en lui donnant exclusivement comme boisson, de cette eau. Après 21 jours, je trouvais ce rat mort dans sa cage. Il était amaigri, et il présentait sur le côté droit du cou, au niveau du lobe droit de la thyroïde, une tuméfaction brune, de la dimension d'un petit pois (fig. 1)[1]. Incisée, elle donna issue à un pu jaune verdâtre. La cavité communiquait avec un abcès du lobe correspondant de la thyroïde, lobe qui se présentait tuméfiée. Tous les autres organes étaient normaux, sauf la rate qui se présentait tuméfiée.

1) Dans cette photographie, faite sur une préparation, la peau du cou a été déplacée en avant.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

L'examen microscopique du pus, coloré à la fuchsine de Ziehl, démontrait la présence d'une quantité formidable de bactéries, qu'on pouvait prendre au premier abord, pour des diplocoques. Il s'agissait, au contraire, d'un bâtonnet court et trapu, se colorant presque exclusivement aux extrémités, et laissant un espace clair central, de sorte à simuler tout à fait B. pestis, tel qu'on le trouve dans le pus des bubons (fig. 2 *a*). Examiné à frais, dans une goutte d'eau, il ne présentait que de légers mouvements browniens, mais point de mouvements de déplacement. Il était disséminé ou en petits amas, au milieu des globules de pus. Il ne prenait pas le Gram, et il ne résistait pas à la décoloration par les acides au $^1/_3$, après avoir été coloré à chaud par la fuchsine. Les dimensions variaient entre 1,5 et 2 μ. Aérobie, ce bactérium, cultivait très peu à la température de la chambre, mieux à la température de 36—37°, mais sans jamais avoir la tendance à donner des cultures abondantes, les différentes colonies restant petites et avec très peu de tendance à confluer entre elles. Les cultures, même repiquées tous les 4 ou 5 jours, perdaient très vite le pouvoir de reproduction. Sur plaque d'agar, ce bactérium donnait des colonies blanchâtres, de la dimension d'une petite tête d'épingle, à bords ronds ou très légèrement festonnés. Au microscope, ces colonies apparaissaient finement granuleuses.

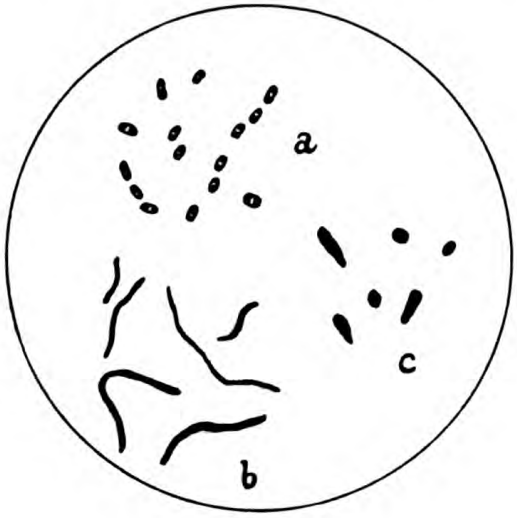


Fig. 2.

En agar par piqûre, il se formait en surface une colonie analogue à celles observées sur plaque, et en profondeur une série de petites colonies sphériques.

En gélatine, très faible développement, analogue à celui sur agar, et sans liquéfaction.

Sur sérum de cheval gélatinisé incliné, très léger développement de petites colonies.

Sur pomme de terre et sur carotte, point de développement visible.

En bouillon, trouble uniforme, avec de minces flocons le long des parois. Puis le bouillon s'éclaircissait et se formait au fond un léger dépôt blanchâtre, se soulevant en spirale, quand on agitait l'éprouvette.

Ce bactérium ne fesait pas fermenter le glycose, ne déterminait pas la coagulation du lait, et ne dégageait aucune odeur.

La recherche de l'indol, par les procédés de Salkowski-Kitasato, Ehrlich-Böhme et de Crisafulli, a été complètement négative.

Dans toutes les cultures, cette bactérie restait absolument immobile. Colorée, elle présentait le même aspect que dans le pus, mais il y avait plusieurs formes un peu plus longues et prenant la couleur d'une façon plus uniforme. Par-ci par-là on y trouvait de courtes chaînettes de 3—5 éléments. Déjà dans les jeunes cultures, on trouvait quelques

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

formes en court filament (fig. 2*b*), et quelques formes involutives en poire ou presque en sphère (Fig. 2*c*). Les formes en filament et surtout celles involutives, devenaient abondantes dans les vieilles cultures. Dans le lait, prédominaient surtout les formes ovoïdes, trapues, ainsi que sur carotte et pomme de terre, où le développement n'était pas visible et les formes rares.

Avec $^1/_2$ c. c. d'une de ces cultures en bouillon, j'inocule Mus rattus No. 2 sous la peau de la face interne de la cuisse gauche. Sauf une tuméfaction assez forte, qui disparait, au niveau du point inoculé, on n'observe rien d'autre. Mais après 70 jours, je constata sous l'œil gauche un ulcère profond, avec du pus jaunâtre. Du côté gauche du cou, au niveau de la thyroïde, il y a un ulcère analogue, en partie couvert par une croûte noirâtre. Ce rat succombe 14 jours après. Il est fortement amaigri, toute la surface du corps, surtout au niveau de la tête et du cou, est presque complètement dépilée (fig. 3). La paupière inférieure droite est perforée, la cornée opaque, la joue droite ulcérée. Du côté droit du cou, au niveau de la thyroïde, il y a un abcès de la dimension d'un grain de chanvre, contenant un pus jaunâtre. Le lobe correspondant de la thyroïde est abcédé et tuméfié. Dans le lobe postérieur du poumon droit, il y a un abcès de la dimension d'un gros pois, rempli de pus jaunâtre. La rate est fortement tuméfiée. Dans toutes les lésions et dans la rate, je trouve le bactérium avec les caractères indiqués.

Fig. 3.

Avec un peu de pus pris dans la thyroïde du rat No. 2, j'inocule sous la peau de la cuisse gauche Mus rattus No. 3. Vingt-trois jours après, il présente au point inoculé un petit abcès ouvert, à pus épais, jaunâtre. Cet animal meurt 3 mois et $^1/_2$ après fortement amaigri. Il présente tuméfaction de la rate, testicule droit transformé dans une coque remplie de pus, testicule gauche presque complètement détruit, réduit à un simple moignon. Chez ce rat, l'examen microscopique démontre la présence du bactérium ordinaire.

Avec $^1/_2$ c. c. d'une culture en bouillon provenant du rat No. 1, j'ai inoculé sous la peau du cou Mus rattus No. 4. Sauf amaigrissement et perte des poils, surtout au niveau du cou, cet animal ne présente rien. Il succombe après 4 mois ne présentant comme lésion qu'une tuméfaction assez forte de la thyroïde et de la rate. Malheureusement les recherches bactériologiques n'ont pas pu être pratiquées.

Avec une culture provenant du rat No. 2, j'inocule:

1° Mus rattus No. 5 avec 1 c. c. $^1/_2$ sous la peau de la cuisse gauche. Huit jours après il y a forte enflure des ganglions de l'aine correspondante, et 17 jours après l'inoculation il se forme un énorme

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

abcès au point inoculé. En même temps apparaissent un nodule de la dimension d'un petit pois à la patte droite postérieure et un analogue à la face interne de la cuisse droite et un abcès à l'aisselle gauche. L'animal est maigre et il a de la peine à se déplacer. Il succombe 24 jours après l'inoculation. Je constate: Amaigrissement, dépilation, gros abcès à pus jaunâtre, épais au point inoculé, nodule rempli de pus de la dimension d'un pois au niveau du pouce de la patte droite postérieure et un nodule analogue à la face interne de la cuisse droite, deux gros abcès au niveau des deux aisselles, tuméfaction de la rate. Dans le pus des abcès, le bactérium ordinaire est extrêmement abondant et les cultures le mettent en évidence aussi dans la rate.

2° Le rat blanc No. 6 avec quelques gouttes, sous la muqueuse de la narine droite. Après 5 jours, je remarque une forte tuméfaction rouge, douloureuse au niveau de cette narine, avec enflure des ganglions sousmaxillaires correspondants. La tuméfaction de la narine s'ouvre après 18 jours, donnant issue à un pus épais jaunâtre. La peau se nécrose sur une étendue assez vaste, et l'animal guérit. L'examen microscopique et les cultures, démontrent dans le pus la présence du bactérium ordinaire.

3° La souris blanche No. 7 avec $^1/_2$ c. c. sous la peau de la cuisse gauche. Après 5 jours il y a forte enflure des ganglions de l'aine correspondante, et en même temps dépilation de la surface du corps. Elle meurt dix jours après l'inoculation: Fort amaigrissement et dépilation. Forte enflure des ganglions de l'aine gauche, qui sont remplis de pus jaunâtre. Tuméfaction de la thyroïde et de la rate. Examen microscopique et cultures du pus et de la rate, démontrent la présence du bactérium ordinaire, mais je n'arrive pas à l'isoler de la thyroïde.

4° Le cobaye No. 8 avec 1 c. c. sous la peau de la cuisse gauche. Il présente, après 5 jours, forte tuméfaction des ganglions de l'aine correspondante, mais la lésion disparait et l'animal guérit complètement.

5° Le lapin No. 9 avec 1 c. c. $^1/_2$ sous la peau de la cuisse gauche. L'animal ne présente aucune lésion locale, mais il maigrit beaucoup et il présente intense dépilation sur tout le corps mais surtout sur le train postérieur. Il succombe après 2 mois fortement amaigri, mais sans lésions des différents organes. Les recherches bactériologiques, ont été absolument négatives.

6° Le pigeon No. 10 avec 1 c. c. dans les muscles pectoraux. Après 5 jours, il présente au point inoculé, une petite plaque nécrosée avec très peu de pus à bactérium ordinaire. Il se rétablit complètement.

Pour établir si réellement l'eau du Jura en question, avait été l'origine des lésions observées chez Mus rattus No. 1, j'ai placé dans une cage Mus rattus No. 11 en lui donnant exclusivement comme boisson de l'eau de Lausanne. Cet animal est resté 2 mois dans ces conditions, sans présenter aucun trouble morbide. Alors je remplace l'eau de Lausanne par l'eau du Jura. L'animal maigrit, et meurt après 23 jours, avec dépilation, ulcère à la cornée droite, deux nodules de la dimension d'un petit pois, remplis de pus, le long du cou au niveau des deux lobes de la thyroïde (fig. 4). Ces deux abcès pénètrent dans les deux lobes correspondants de la thyroïde qui sont tuméfiés. Tuméfaction de la rate. Le bactérium ordinaire se trouve dans toutes les lésions et dans la rate.

Dans cette même cage, non désinfectée, je place Mus rattus No. 12, en lui donnant à boire de l'eau de Lausanne. Il meurt après 1 mois

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

et $^1/_2$, mais sans lésions. Il présente une infection intestinale à Trichomonas muris.

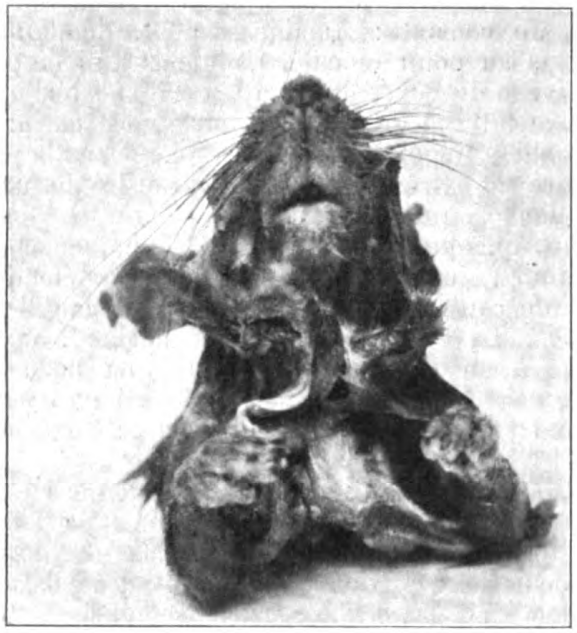


Fig. 4.

Un autre Mus rattus No. 13, est placé dans une cage neuve et abreuvé avec de l'eau du Jura. Il succombe un mois après, amaigri, avec un abcès de la dimension d'un pois au niveau de l'appendice xiphoïde et forte tuméfaction de la rate. Dans l'abcès et dans la rate il y a le bactérium ordinaire.

Dans cette même cage, après désinfection, je place Mus rattus No. 14, en l'abreuvant avec de l'eau de Lausanne. Ce rat n'a rien présenté et il n'est mort qu'après 7 mois avec une infection intestinale à H. murina et à Strongyloides longus.

Pour compléter ces expériences sur le rôle de l'eau du Jura, j'a laissé sédimenter une bouteille de cette eau, et après décantation, j'ai centrifugé le résidu et j'en ai fait des cultures et l'inoculation de $^1/_2$ c. c. sous la peau de la cuisse droite de Mus rattus No. 15. Les cultures ne m'ont pas permis d'isoler le bactérium trouvé chez les rats. L'animal inoculé est mort après 3 mois, présentant forte tuméfaction des testicules et des lobes de la thyroïde. Dans le lobe gauche il y a un petit abcès. La rate est tuméfiée. L'examen microscopique du pus de la thyroïde démontre la présence du bactérium ordinaire.

Ces quelques expériences, parlent bien au faveur du fait, que la bactérie qui forme l'objet de ce travail, se trouvait réellement dans l'eau du Jura ayant servi aux expériences, bien qu'il ne m'ait pas été possible de l'isoler directement par les cultures.

Une observation intéressante, démontre que cette bactérie peut persister pendant longtemps soit dans le corps d'une rat infecté et guéri, soit dans la cage où cet animal est placé, ou bien, plus probablement que l'incubation chez un rat infecté, peut être très longue.

En effet, dans la cage où il y avait le rat blanc No. 6, inoculé sous la muqueuse de la narine droite, j'ai placé, en même temps, un autre rat blanc No. 16. Six mois et $^1/_2$ après l'inoculation du premier, ce second rat présente forte tuméfaction brune de le narine droite, tuméfaction qui masque complètement l'œil correspondant (fig. 5). Huit jours après, cette tuméfaction s'ulcère, et laisse sortir un pus jaunâtre, épais. Il finit pour rester une cavité noirâtre, sèche avec très peu de pus, au fond de laquelle on voit l'œil. La peau nécrosée se détache et il ne reste plus qu'une petite cicatrice, mais après 8 jours il se forme un

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

petit ulcère à la cornée de l'œil droit. Cet ulcère devient très grande, à bords surélevés et durs. La cornée est complètement perdue. Dans le pus de l'abcès nasal et dans celui de l'ulcère à la cornée, je trouve le bactérium typique ordinaire.

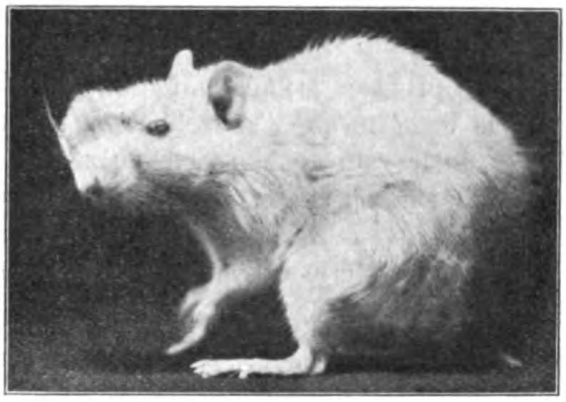


Fig. 5.

J'ai comparé les caractères de cette bactérie avec ceux de quelques bactériums isolés par d'autres observateurs du rat, tels que B. bristolense de Klein[1]), B. pneumoenteritis murium de Schilling[2]), B. septicemiae murium d'Issatschenko[3]) et Grimm[4]), B. de Toyama[5]), B. d'Amako[6]), B. de Skschivan[7]), B. d'Aujeszky[8]), B. de Neumann[9]), B. pseudotuberculosis murium de Kutscher[10]) et B. de la pseudotuberculose du rat blanc de Galli Valerio[11]).

Mais il présente des différences d'avec tous, soit au point de vue morphologique, soit au point de vue des cultures, soit surtout au point de vue des lésions qu'il détermine chez les rats et surtout de la tendance à se localiser à la thyroïde. La tendance à cette localisation accompagnée souvent par une forte dépilation de la surface du corps, n'ont été jusqu'à maintenant, signalées chez aucune des bactéries observées chez les rats. Le fait que cette bactérie a une origine hydrique, rend encore plus intéressantes ces lésions au point de vue de l'étude de la nature infectieuse du goitre.

Cette bactérie entre sans aucun doute dans le groupe B. pestis-B. pseudotuberculosis rodentium[12]), et je propose pour elle la dénomination de: **Bacterium pseudopestis murium.**

Cette nouvelle bactérie, va augmenter le nombre des bactéries du rat fort analogues, surtout au point de vue morphologique et des cultures, de B. pestis, et démontre toujours plus le soin qu'on doit porter à l'examen des rats avant de poser le diagnostic de peste bubonique chez ces animaux. B. pseudopestis murium, diffère surtout de B. pestis par les cultures moins riches, la tendance moindre à donner des formes involutives surtout dans les jeunes cultures, l'in-

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 32 p. 674.
2) Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. Bd. 18. p. 108.
3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 23. 1898. p. 873.
4) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 31. 1902. p. 286.
5) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 33. 1903. p. 273.
6) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 315.
7) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 33. 1903. p. 260.
8) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 36. 1904. p. 603.
9) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 450.
10) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 327.
11) Le neoformazioni nodulari. Parme 1897. p. 54.
12) Galli-Valerio, B., Manuale di patologia generale sperimentale e comparata 2. éd. Milan 1911.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fection plutôt chronique qu'aiguë qu'il provoque chez les rats avec tendance à déterminer des lésions de la thyroïde et même des testicules et le peu d'action pathogène pour le cobaye.

Résumé.

1) Je propose la dénomination de B. pseudopestis murium, pour une bactérie que j'ai isolé des ganglions, de la thyroïde, des testicules et de la rate de Mus rattus.

2) L'infection a eu, fort probablement, comme origine, une eau du Jura.

3) Cette bactérie est surtout intéressante à cause de sa localisation fréquente à la thyroïde.

Lausanne, 10 janvier 1913.

Nachdruck verboten.

Ueber die Piroplasmose der Schafe.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Kgl. Ungarischen Tierärztlichen Hochschule zu Budapest.]

Von Prof. Dr. **Stefan von Rátz.**

Mit 2 Figuren.

Babes[1]) beschrieb im Jahre 1892 eine Schafseuche (Carceag), welche auf den sumpfigen Donauinseln Rumäniens in den Monaten Mai und Juni in manchen Jahren $^1/_5$ der Schafbestände hinrafft. Größtenteils erkranken jedoch nur ältere Tiere, insbesondere in den Herden der nördlichen Teile. Die Krankheitssymptome sind Schüttelfrost, Mattigkeit, Fieber (40—42° C), Blutarmut und Hämoglobinurie. Der Sektionsbefund besteht in Anämie, gelben, sulzigen Infiltrationen und Blutungen. Die Muskulatur ist bleich und schlaff. Einzelne Lungenlappen sind infiltriert. Die Milz ist groß und hyperämisch. Die Leber und Nieren zeigen parenchymatöse Degeneration. Die Schleimhäute sind cyanotisch, von Hämorrhagieen durchsetzt und geschwellt. Im Mastdarme sind bräunliche, schwammige Pseudomembranen vorhanden. Die Harnblase ist mit hämoglobinhaltigem Urin gefüllt.

Mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchung des Blutes beobachtete Babes Leukocytose und in den roten Blutkörperchen, besonders in denen, die aus der Milz und dem blutigen Oedem stammten, rundliche, unbewegliche Kokken von 0,5—0,6 μ Größe, im Zentrum mit den Zeichen der Teilung. Mit Methylviolett und Methylenblau ließen sie sich gut färben und in den gefärbten Präparaten war um selben eine lichtere Zone sichtbar. Selten fand er in einer Zelle auch zwei Kokken.

Schafe, welchen er von diesem Blut 8—10 g einimpfte, erkrankten in 8 Tagen; in ihrem Blut konnte er, jedoch nur in geringer Anzahl, die endoglobulären Parasiten auffinden.

Babes nannte diesen Blutparasiten der Schafe Haematococcus ovis; bezüglich seiner Natur äußerte er sich jedoch nur zurückhaltend, weil er denselben sozusagen als eine Uebergangsform zwischen den Bakterien und Protozoen auf-

1) Babes, L'étiologie d'une enzootie de moutons dénommé „carceag" en Roumaine. (Compt. rend. de l'Acad. de Scienc. de Paris. T. 115. 1892. p. 359.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

faßte. Die grundlegenden Untersuchungen von Smith und Kilborne[1]), mit welchen die Aetiologie der Piroplasmose des Texaser Rindes klargestellt wurde, haben alsbald entschieden, daß auch diese Parasiten zu den Protozoen gehören.

Ein Jahr später hatte Starcovici[2]) die Untersuchungen bezüglich des rumänischen Carceags und der seuchenhaften Hämoglobinurie der Rinder zusammengefaßt und indem er dieselbe mit den Erfahrungen der amerikanischen Autoren in Vergleich brachte, konnte er als Schlußfolgerung feststellen, daß die Erreger dieser Krankheit, welche er Babesia ovis und B. bovis benannte, ein und derselben Gattung angehören; ihre systematische Einreihung hatte aber auch er sehr unbestimmt bezeichnet.

Bonome[3]) hatte im Jahre 1895 in der Gegend von Padua eine gelinde Enzootie bei Schafen beobachtet, als deren Erreger er einen in den Blutzellen befindlichen Parasiten beschrieb. Aus seiner Schilderung geht jedoch nicht mit voller Bestimmtheit hervor, ob diese Krankheit mit der rumänischen identisch gewesen ist, indem sowohl die Beschreibung der Symptome, als auch des Parasiten von jener gewissermaßen abweicht. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß es sich auch da um Piroplasmose handelte; dies bestätigt auch der Umstand, daß seit damals dieselbe Krankheit auch in der römischen Campagna zur Beobachtung gelangte.

Laveran und Nicolle[4]) beobachteten in der Umgebung von Konstantinopel eine Schafseuche, welche bezüglich der Symptome, als auch hinsichtlich der Aetiologie mit dem Carceag übereinstimmt.

L. v. Betegh[5]) befaßte sich im Jahre 1898 in Bukarest mit der Untersuchung der Piroplasmose der Schafe. Gemäß seiner Beobachtungen zeigen die Piroplasmen im frischen Blut amöbenartige Bewegung, die man in hängenden Tropfen bei Zimmertemperatur 6 Tage lang beobachten kann. In gefärbten Präparaten sah er die in den roten Blutkörperchen befindlichen Piroplasmen in einer Größe von 0,8—1,0 μ im Durchmesser, mit rundlicher, ovaler oder selten auch etwas eckiger Form, an dem einen Ende mit einer etwas intensiver gefärbten Partie, dem Kern. Gewöhnlich kommen die Parasiten zu zweien vor.

Leblanc und Savigné[6]) haben im Jahre 1909 in Frankreich in einer Landwirtschaft die Piroplasmose der Schafe beobachtet, welche Seuche 5 Jahre hindurch vom Februar bis April jährlich 40—70 Tiere hinraffte. Größtenteils erkrankten Mutterschafe und 3—4 Monate alte Lämmer. Der Verlauf der Krankheit gestaltete sich sehr akut oder chronisch, mit intermittierendem Charakter.

Die Verwesung der Kadaver ging rasch vor sich, ihre allgemeine Decke und die serösen Ueberzüge waren von gelblicher Farbe, die Leber groß, hyperämisch und brüchig, die Milz geschwollen, von schwärzlicher Farbe, die Pulpa von weicher Konsistenz, die Nieren ödematös infiltriert. Der Inhalt der Blase kaffeebraun, ohne Sediment, reich an Eiweiß und Methämoglobin.

Bei der Blutuntersuchung konnten die Verff. in manchen roten Blutkörperchen glänzende Kügelchen wahrnehmen, ähnliche befanden sich auch in dem Plasma. In getrockneten Deckglaspräparaten ließen sich die Parasiten leicht färben.

Nach Motas[7]) kommt die Krankheit in Rumänien in zwei Formen vor, nämlich in einer bösartigen und in einer gutartigen Form. Die letztere äußert sich in einer mehr oder minder hochgradigen Blutarmut, die erstere dagegen in gänzlicher Hinfälligkeit, Hämoglobinurie und hochgradiger Anämie. Das Blut des Kadavers ist blaß gefärbt, wässerig, die Lymphdrüsen geschwollen, die Milz zweifach vergrößert, die Schleimhäute cyanotisch.

---

1) Smith, Th., Die Aetiologie der Texasfieberseuche des Rindes. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 13. p. 511.)

2) Starcovici, C., Bemerkungen über den durch Babes entdeckten Blutparasiten und die durch denselben hervorgebrachten Krankheiten etc. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 14. p. 1.)

3) Bonome, A., Ueber parasitäre Ictero-Hämaturie der Schafe. (Virch. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 139. 1895. p. 1.)

4) Laveran et Nicolle, Haematozoaires endoglobulaires du mouton. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899. p. 800.)

5) Betegh, Lajos, Adatok a szarvasmarhák haemoglobinuriájának és a juhok carceagjának aetiologiájához. (Veterinarius. Vol. 21. 1898. p. 1.)

6) Leblanc et Savigné, Sur l'hémoglobinémie du mouton. (Journ. de méd. vétér. 1889. p. 703.)

7) Motas, C., Recherches sur la piroplasmose ovine. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. T. 53. p. 1523.) — Carceagul oilor (Piroplasmosa ovina). Bucuresci 1902.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den roten Blutkörperchen sind Piroplasmen vorhanden; sie sind zumeist rundlich oder mit amöboiden Fortsätzen versehen. Man findet sie einzeln oder zu zweien als birnenförmige Gebilde, nur ausnahmsweise werden 4—6 in einer Zelle angetroffen. Während der Hämoglobinurie kommen sie auch frei in dem Blutplasma vor.

Piroplasma oder Babesia ovis ist ein eigenartiger Parasit der Schafe, der sich nur in diesem Wirt entwickelt. Mit der subkutanen, intravenösen oder intramuskulären Verimpfung des infizierten Blutes ist die Krankheit auf gesunde Schafe übertragbar. Junge Tiere sind empfänglicher, wie die älteren; die importierten Schafe erkranken leichter als die einheimischen.

Als Vermittler der Krankheit erkannte Motas eine Zeckenart, den Rhipicephalus bursa.

Im Laufe der letzten Jahre liefen öfters Berichte darüber ein, daß die Krankheit auch in Deutschland existiere (Sonnenberg, Paschen); diese Meinung entbehrt jedoch bisher der zweifellosen Bestätigung, dagegen wurde die Krankheit in Transkaukasien (Dshunkowsky und Luhs), in West-Indien und Venezuela (Zieman), Transvaal und in der Kap-Kolonie (Hutcheon), in West-Montana (Johnson) und China (Eggebrecht) auch mittels Blutuntersuchungen konstatiert[1]).

Schon die Tatsache, daß in unserer nächsten Nähe, in Rumänien, nach Motas sogar auch in Bulgarien, die Piroplasmose der Schafe seuchenhaft vorkommt, rechtfertigte die Annahme, daß diese Krankheit auch in Ungarn einheimisch sein kann. Und tatsächlich fanden wir im März 1909 gelegentlich der Untersuchungen einer periodischen, besonders im Frühjahr seuchenhaft auftretenden und bisher näher noch nicht bekannten Schafkrankheit in den gefärbten Blutpräparaten Piroplasmen von charakteristischer Zwillingsform. Der Sektionsbefund entsprach jedoch nicht der Piroplasmose; die experimentellen Blutverimpfungen blieben auch erfolglos, demzufolge wurde dem Befund keine besondere Bedeutung zugeschrieben. Seitdem hatten wir in wiederholten Fällen Gelegenheit, diese Krankheit zu beobachten, doch fanden wir im Blute neuerlich keine Piroplasmen von charakteristischer Form.

Zu Ende des vergangenen Jahres konnten wir dann mit Bestimmtheit konstatieren, daß die Piroplasmose der Schafe auch in unserem Lande vorkommt.

Am 24. Oktober 1911 hatte K. Balás, ein ehemaliger Assistent meines Institutes, gelegentlich der Untersuchung eines aus Nagy-Zorlencz, Komitat Krassó-Szörény, stammenden geschlachteten Schafes folgende pathologische Veränderungen beobachtet:

Im subkutanen Bindegewebe zahlreiche, punktförmige bis hellergroße Blutungen. Sämtliche Organe sind anämisch, das Blut lackartig. Blutungen finden sich auch auf den serösen Häuten, doch in geringerer Anzahl. Die Milz zeigt geringgradige Schwellung. In den Dünn- und Dickdärmen akuter Katarrh mit punktförmigen Hämorrhagieen, welche besonders in der Pylorusgegend auffallen. In der Lunge zahlreiche kleinere bis größere, blutige Infarkte. Auf dem Epicard punktförmige Blutungen. Die Lymphknoten zeigen akute Schwellung und sind mit punktförmigen Hämorrhagieen gesprenkelt.

Die Milz wurde behufs bestimmter Diagnose in mein Institut gesendet, wo wir folgende Veränderungen konstatierten:

---

1) Nach Beendigung meiner Untersuchungen hat Dr. Hugo Inchiostri in Zara in einer Inauguraldissertation: „Vorkommen und Formen der Piroplasmosis ovis in Dalmatien" festgestellt, daß in Oesterreich, d. h. in einigen Gegenden Dalmatiens, besonders innerhalb des Bezirkes Zara, die Piroplasmose der Schafe (Mitilj) sehr verbreitet ist. Verf.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Milz ist geringgradig vergrößert, die Ränder sind abgerundet; die Milzkapsel glatt, glänzend, durchsichtig und steif. Auf der Kapsel sind überall, jedoch besonders auf der gewölbten Fläche und um die Spitze, nadelstich- bis hirsengroße, scharf begrenzte, rotbraune Flecke sichtbar. Sie ist von dunkelroter Farbe und teigiger Konsistenz. Die Schnittfläche ist von weichselroter Farbe, vorgewölbt; die Pulpa leicht ausstreifbar; die Milzbalken sind kaum, dagegen die Lymphfollikel ziemlich gut sichtbar.

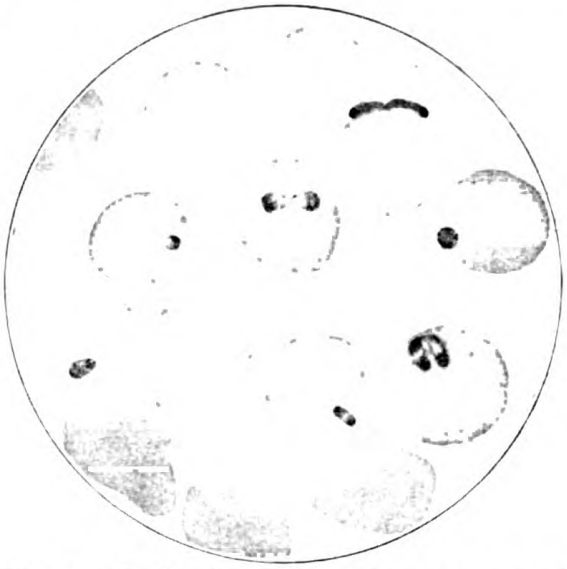


Fig. 1. Babesia ovis. Blutpräparat, nach Giemsa gefärbt. Immersion $^1/_{12}$, Okular 8.

In den aus der Milzpulpa entnommenen, getrockneten und nach May-Grünwald[1]) gefärbten Ausstrichpräparaten fanden wir in den roten Blutkörperchen Piroplasmen, und zwar in ziemlich großer Anzahl, da in einem Gesichtsfelde sich auch 8—10 solche rote Blutkörperchen befanden, in denen man Piroplasmen unterscheiden konnte.

Die Form der roten Blutkörperchen erlitt zum Teil kaum eine Aenderung; sie nahmen auch die Farben ziemlich gut auf. Besonders solche Zellen schienen unverändert, in welchen nur einzelne, kleinere Piroplasmen waren. Dagegen haben jene Zellen, in welchen 1—3 größere Gestalten vorhanden waren, zumindest eine Schwellung erlitten; auch finden sich nicht selten Erythrocyten von ganz unregelmäßiger Form, deren Zentrum schwach gefärbt, fast farblos oder auch gespalten erscheint; im letzteren Falle ist das Piroplasma in der Spalte sichtbar.

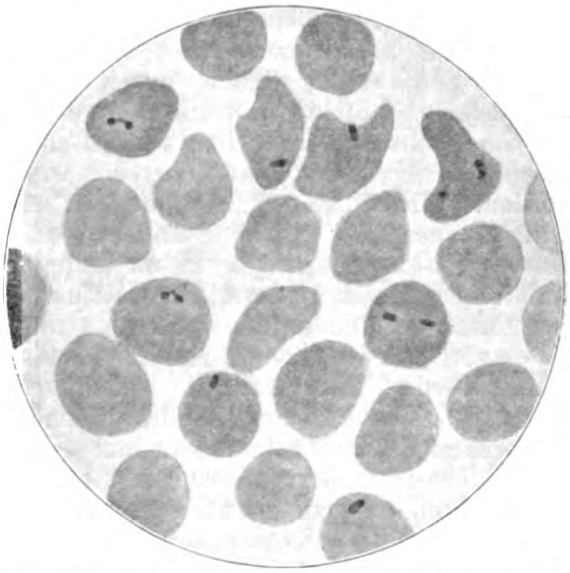


Fig. 2. Babesia ovis. Milzpräparat, nach May-Grünwald gefärbt. Immersion $^1/_{12}$, Okular 2.

Die Piroplasmen zeigen hinsichtlich ihrer Größe und Form eine ziemlich große Variabilität, indem ihr Durchmesser beiläufig 0,8—2 μ beträgt; ihre Gestalt ist zuweilen rundlich, oval, stäbchen- oder ringförmig,

1) Die Piroplasmen färben sich nach dieser Methode blau, der Kern dunkelrot.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und meistens läßt sich in den roten Blutkörperchen um dieselben ein lichterer Hof erkennen.

Die Piroplasmen befinden sich in der Mehrzahl der Fälle dem Rande der Zellen nahe; gegen die Mitte sind sie nur ausnahmsweise zu finden. Die kleinsten Gebilde erinnern ihrer Form nach an Monokokken, jedoch besitzen sie in ihrem Zentrum ein bläulich-rot gefärbtes Körnlein, den Nucleus. Die größeren, rundlichen Piroplasmen haben das gleiche Aussehen; doch ist ihr Kern verhältnismäßig größer, oder sie sind der Länge nach durch einen feinen, hellen Querstreifen geteilt, in welchem Falle in beiden Teilen je ein dunkelrot gefärbter Kern wahrnehmbar ist. Zuweilen kommen auch diplokokkenähnliche Formen vor, wenn zwei kleine, rundliche Zellparasiten in nächster Nähe angetroffen werden.

Nicht selten kann man ovale Formen unterscheiden, bei welchen sich der Kern in der Nähe eines Pols oder sogar ganz an dem einen Ende befindet. Diese sind gewöhnlich einzeln anzutreffen oder in Gemeinschaft von mono-, bzw. diplokokkenähnlichen Formen, doch von diesen etwas weiter, am entgegengesetzten Rande des roten Blutkörperchens gelagert. Bei den rundlichen und ovalen Formen sind auch selten unregelmäßige, pseudopodienförmige, mehr oder weniger starke Fortsätze erkennbar.

Hier und da sind auch kurze, dicke Stäbchenformen, zumeist einzeln, zu finden, deren beide Pole bläulich-rot gefärbt erscheinen, als enthielten sie die bereits gespaltene Kernsubstanz; ihre Mitte ist hingegen von etwas lichtblauer Farbe. Gebogene Stäbchenformen sah ich an der äußeren Fläche der roten Blutkörperchen. Diese erinnern an die Sporen der Coccidien oder Sarcosporidien und werden unmittelbar nebeneinander angetroffen, so daß sie mit ihren ausgezogenen Enden sozusagen miteinander zusammenhängen; das andere Körperende zeigt eine geringe Schwellung, und hier befindet sich der Kern. Es sind dies Entwickelungsformen, analog denen, die Kinoshita im Blute bei Hundepiroplasmose in ähnlicher Anordnung gesehen hatte.

Im höchsten Maße charakteristisch sind die birnenförmigen Gebilde, welche in den roten Blutkörperchen einzeln oder zu zweien angetroffen werden. Die einzeln vorkommenden sind gewöhnlich groß, an einem Ende ausgezogen, an dem anderen angeschwollen und abgerundet, in dessen Mitte, zumeist von einem hellen Hof umgeben, sich der Kern befindet. In diesen größeren Piroplasmen sah ich in der Nähe des spitzen Pols öfters ein bedeutend kleineres, rot gefärbtes Körnlein, wie dies bei Babesia canis von Kinoshita, Breinl und Hindle auch beobachtet wurde. Dies mag der Nebenkern, der Blepharoplast, sein.

Die birnenähnlichen Zwillingsformen erscheinen in den roten Blutkörperchen mannigfaltig angeordnet. Zuweilen liegen sie nebeneinander, so daß ihre Längsdurchmesser fast parallel stehen, ein andermal kommen sie mit ihren ausgezogenen Enden zusammen, so daß sie in gerader Linie oder in einem Winkel miteinander zusammenhängen. Die Zwillingsformen sind regelmäßig kleiner wie die einzeln vorkommenden, und ihr abgerundetes Ende wird sozusagen ganz durch den Kern ausgefüllt.

In einigen Fällen beobachtete ich auch die Ringform, in welcher man eine große, vakuolenartige, rundliche Höhle, und in dem blau gefärbten, schmalen Plasma den rundlichen oder etwas ausgezogenen Kern unterscheiden konnte.

Endlich sah ich in vergrößerten und unvollkommen gefärbten, roten Blutkörperchen zu wiederholten Malen eine, auch von Motas erwähnte, interessante Form. In der Mitte der Zelle befindet sich eine unregel-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mäßige Höhle, in welcher zahlreiche, rötliche Körnchen eine Rosettenform bilden; um dieselben ist jedoch die blaugefärbte Plasmasubstanz nicht immer zu erkennen.

Es ist eine sonderbare Erscheinung, daß man in manchen roten Blutkörperchen, in welchen 2—3 Piroplasmen sich befinden, zuweilen ganz verschiedene Entwickelungsstadien unterscheiden kann. So konnte ich auch wahrnehmen, daß neben der erwähnten, in mehrfacher Teilung begriffenen Form auch eine amöben- oder birnenförmige Gestalt in einer gewissen Entfernung vorhanden sein kann.

Im Blutplasma frei vorkommende Piroplasmen von charakteristischer Form habe ich kaum gesehen, was der Umstand erklären könnte, daß dieselben frei im Blutplasma nur gelegentlich der Hämoglobinurie, bzw. bei Zerfall der roten Blutkörperchen zur Beobachtung gelangen.

Unser zweiter Fall stammt aus Kisszeben (Kom. Sáros), betreffs welches Tierarzt Munkácsy in einem Briefe folgendes berichtet:

In der Schäferei der Kgl. ungar. Ackerbauschule in Kisszeben stellten sich unter den Jährlingen am 19. April plötzlich massenhafte Erkrankungen ein und bis 2 Uhr Nachmittag sind schon 12 Lämmer umgestanden, bzw. geschlachtet worden. Die Tiere weiden während des Treibens über Kornsaat und erhalten außerdem Rüben und Kleie als Futter. Auf gleiche Weise werden auch die übrigen Schafe gefüttert, jedoch kamen unter den Mutterschafen und Sauglämmern keine Krankheitsfälle vor, obwohl sie gemeinschaftlich gehalten werden.

Auf Grund einiger Obduktionen berichtet er gleichfalls, daß der Bauch mäßig aufgetrieben, der Pansen etwas erweitert, die übrigen Magen leer gefunden werden; ihre Schleimhaut ist stellenweise mit Blutungen durchsetzt, in den Dickdärmen chronischer Katarrh und einzelne, 1—2 cm lange Spulwürmer, im Mastdarm geringer Darminhalt, auf der Schleimhaut chronischer Katarrh. Die Leber ist hyperämisch, bei manchen Individuen parenchymatös degeneriert; Leberegel kommen nur vereinzelt zum Vorschein. Milz und Nieren zeigen keine Veränderungen. In der Lunge finden sich Palisadenwürmer, in nächster Umgebung katarrhalische Pneumonie. Am Herzbeutel bei einigen Tieren Blutungen, in den Herzkammern bräunlichrotes, gesetztes Blut.

Behufs Diagnose hat man einen Kadaver in das pathologisch-anatomische Institut der tierärztlichen Hochschule gesendet.

Obduktion: Der Kadaver war schwach ernährt. Die Nasen- und Maulschleimhaut blaß rötlich-grau. Das subkutane Bindegewebe grauweiß, mit Fett wenig durchsetzt. Die Muskulatur blaß rotbraun. In der Bauchhöhle ca. 1 Deziliter rötlich-grauer, durchscheinender, seröser Flüssigkeit, das Peritoneum glatt, etwas getrübt, von grünlicher Farbe. Im Labmagen grünlich-brauner, dünnflüssiger, schleimiger Inhalt, die Schleimhaut gelblich grau, etwas geschwollen. In den Dünndärmen dünnflüssiger Inhalt von geringem Quantum, die Schleimhaut blaßgrau, stellenweise dunkel graurot, geschwollen. Die mesenterialen Lymphknoten etwas vergrößert, von weicher Konsistenz, die Schnittfläche gräulich-braun, glänzend, vorgewölbt. Die Milz ist von mittlerer Größe, bläulich-roter Farbe und schlaffer Konsistenz, die Milzkapsel glatt, die Schnittfläche rotbraun, mit ziemlich gut hervortretenden Milzbalken. Die Leber ist von mittlerer Größe, schlaff, die Leberkapsel glatt, unter derselben etwas verdickte und lanzettförmige Egel enthaltende, erweiterte Gallengänge sichtbar; die Schnittfläche ist grau lehmfarbig, das Parenchym zerreißlich. Die Nieren sind parenchymatös degeneriert, die Blase stark zusammengezogen, leer, die Schleimhaut blaß. In der Brusthöhle eine geringe Menge durchsichtiger, seröser Flüssigkeit. In den Lungen waren einige kleine, bronchopneumonische Herde, in den Bronchien mehrere Dictyocaulus (Strongylus) filaria. Im Herzbeutel ca. 8 ccm gelblicher, trüber, seröser Flüssigkeit, das Peri- und Epicardium getrübt und mit gelblichen, leicht abziehbaren, zerreißlichen Fibrinmembranen bedeckt, an der Herzbasis, am Epicardium erscheinen dicht nebeneinander punktförmige bis grieskörnchengroße, scharf begrenzte, schwarzrote Flecke. Das Herz ist von mittlerer Größe, die Muskulatur von hellbrauner Farbe, von zerreißlicher Konsistenz, in den Herzkammern ein mittelmäßiges Quantum ge-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ronnenen Blutes und Fibrins, das Endocardium glatt, glänzend, durchsichtig, die Herzklappen gesund.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, namentlich die Schwellung der Lymphknoten, die parenchymatöse Degeneration der Nieren, der Leber und Herzmuskulatur, ebenso auch die sero-fibrinöse Pericarditis und die auf dem Epicardium befindlichen Hämorrhagieen ließen auf eine infektiöse Krankheit folgern, doch boten sie kaum einen Grund zur Annahme der Piroplasmose. Die mikroskopische Untersuchung hatte trotzdem dies erwiesen, insofern in den nach Giemsa gefärbten Blutpräparaten eine Anzahl der roten Blutkörperchen Piroplasmen beherbergte.

Der mikroskopische Befund stimmte überein mit dem des ersten Falles, nur mit dem Unterschiede, daß die größeren Piroplasmen unter den rundlichen und amöbenförmigen in der Mehrzahl anzutreffen waren.

Unter den birnenähnlichen Zwillingsformen befanden sich interessante, in Teilung begriffene Gestalten, die geschwellt erschienen, ihr Kern war etwas ausgezogen oder auch schon geteilt; in manchen Fällen konnte man sogar auch in dem Plasma eine feine, helle Querlinie, das Zeichen der Teilung, unterscheiden.

Am 8. Mai erhielt ich die Milz eines 7—8-wöchigen, geschlachteten Schafes von Kis-Kunmajsa (Komitat Pest). Die Milz war bedeutend vergrößert, 100 g schwer, 12 cm lang, 7 cm breit und 3 cm dick, die Kapsel gespannt, durchsichtig, mit nadelstichgroßen, zerstreuten Blutungen; ihre Konsistenz war schlaff, die Schnittfläche kirschrot, die Pulpa erweicht und leicht ausstreifbar.

In den nach May-Grünwald und Giemsa gefärbten Blutpräparaten waren endoglobuläre, rundliche Piroplasmen vorhanden, und zwar in manchen Blutkörperchen bis zu vieren.

Am 19. Mai wurden mir abermals zwei Milzen zugeschickt von geschlachteten Lämmern, deren Untersuchung ebenfalls eine akute Milzschwellung und das Vorhandensein von Piroplasmen nachgewiesen hat.

Die Untersuchungen haben demgemäß erwiesen, daß die Piroplasmose auch in Ungarn vorkommt, und zwar zweifelsohne auch in mehreren Teilen des Landes, indem wir die Krankheit im ersten Falle an einem aus dem Zempléner, im zweiten aus dem Krassó-Szörényer, im dritten aus dem Sároser und in den übrigen drei Fällen aus dem Pester Komitat stammenden Schafe konstatierten.

Die Krankheit kommt auch in Ungarn in einer bösartigen, akuten und tödlich verlaufenden Form (die Fälle von Kisszeben), und zweitens in einer milderen, chronischen, oder auch latenten Form vor, denn manchmal kann man überhaupt keine charakteristischen pathologischen Veränderungen in den Organen nachweisen, und die Blutuntersuchung beweist dennoch das Vorhandensein der Piroplasmen.

Budapest, den 17. Dezember 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber den Wanderungsweg des Ankylostomum duodenale (caninum) bei oraler Infektion.

[Aus der medizinischen Klinik des Prof. Dr. T. Irisawa an der Kaiserl. Universität Tokio.]

Vorläufige Mitteilung.

Von Dr. **Yoneji Miyagawa.**

Bei der Forschung über die Invasionsmöglichkeit des Schistosomum japonicum durch orales Einnehmen von zwischen den Reisfeldern fließendem Bachwasser beobachtete ich im letzten Jahre immer den Infektionsgrad des Ankylostomum duodenale, weil die Ankylostomum-Larven fast immer lebendig im fließenden Bachwasser flottieren und die ins Wasser eintauchenden Organismen angreifen.

Zu meiner Verwunderung vermochten nur einige Ankylostomen bei 9 Versuchstieren (Hunden) einzudringen, dagegen war die kutane Infektion bei den in dasselbe Bachwasser eingetauchten Hunden immer so hochgradig und so sehr auffallend, daß der erste Infektionsmodus verschwindend gering im Vergleiche mit dem letzten war. Es ist sehr interessant und augenfällig, daß bei dem künstlich oder natürlich gestörten Intestinaltraktus immer ein gleiches Resultat erzielt wurde. Ueber den Infektionsmodus durch Fütterung der Ankylostomum-Larven ist schon seit langem von verschiedenen Autoren und Forschern geschrieben worden; besonders erwähnenswert ist aus dem Jahre 1886 eine Arbeit von Leichtenstern, „Fütterungsversuche mit Ankylostomumlarven". Außerdem untersuchten Leichtenstern und Looss die Körperentwickelung des Ankylostomum von der Larve bis zum erwachsenen Zustand innerhalb des Wirtes durch Larvenfütterung u. a. m. Zur Zeit ist der orale Infektionsmodus eine unzweifelhafte Tatsache.

Wie kommt es nun eigentlich, daß meine Versuchsresultate ziemlich stark verschieden von denen der früheren Forschungen anderer Autoren sind? Im letzten Jahre bezweifelten Fülleborn und Schilling-Torgau in ihrer Arbeit „Untersuchungen über den Infektionsweg bei Strongyloides und Ankylostomum" das Vorhandensein der oralen Infektion des Ankylostomum und Strongyloides. Ich widmete mich nun vom Frühjahre 1912 an dieser Forschung über die Infektionsmöglichkeit durch Larvenfütterung, und erlangte endlich folgendes Resultat, das mir die Gelegenheit gibt, dieses noch rätselhafte Gebiet zu beleuchten.

Durch verschiedene Untersuchungen und Forschungen bekam ich fast immer das gleiche Ergebnis. Die orale Infektion der Ankylostomum-Larven ist sicher vorhanden, ist aber viel geringer als die kutane; der Wanderungsweg innerhalb des Wirtes ist ziemlich kompliziert. Nur einige der verfütterten Larven dringen durch die Oesophagus- und Magendarmwand, werden durch Vermittelung des Blutstroms bis zum rechten Herzen und zur Lunge befördert, kriechen dann selbst hinauf bis zu den Bronchien, der Trachea, dem Kehlkopf und Pharynx, und endlich wieder zum Oesophagus und zum Magendarmkanal, ganz so wie bei der kutanen Infektion. Vielleicht gibt es aber noch einige, die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von der Lunge zum linken Herzen zurückkehren und dann durch Vermittelung des großen Kreislaufs den Digestionstraktus erreichen. Die meisten der verfütterten Larven gehen durch die Verdauungssäfte, besonders durch den Magensaft, zugrunde, weswegen es immer weniger gelingt, durch orales Einnehmen der Larven, anstatt durch kutane Applikation, zu infizieren. Ich will hier nur kurz meine Forschungsmethode erklären.

Das Experiment mit Bachwasser zwischen Reisfeldern (im letzten Jahre 1911):

I. Orale Infektion.

Als Versuchstiere wählte ich zahlreiche Hunde, weil bei diesen willkürliche Operationen leicht ausführbar waren. Durch Vermittelung des Magenschlauches mit einer Mundklammer goß ich Bachwasser in den Magen des Hundes, und zwar 500—1500 ccm auf einmal, je nach der Größe des Hundes, täglich 1—3mal, 2—9 Tage lang. Das Versuchsbachwasser war vorher vom Boden aus gut umgerührt worden und war durch Beimischung von Flußniederschlägen getrübt. Die eingegossene Menge betrug im ganzen 3—20000 ccm. Vor dem Experiment suchte ich immer nach der Anwesenheit der Parasiten bei den Versuchstieren durch Mikroskopierung des Kotes. Ich untersuchte 9 Versuchstiere auf folgende drei Arten:

1) Durch Eingießung von großen Mengen gewöhnlichen Alkohols in den Magen erzielte ich akute Magendarmstörung, welche aber vielleicht an dem schon vorher erkrankten Digestionstraktus durch akute Reizung exazerbiert wurde. Durch Eingießen des Bachwassers wurde nur ein Hund von den 4 Versuchstieren mit nur spärlichen Ankylostomen infiziert.

2) Durch die gleiche Manipulation bei an Magendarmstörung natürlich erkrankten Hunden war der eine von 2 Versuchstieren ganz invasionsfrei und beim anderen waren bei der Sektion nur so spärliche Ankylostomen zu finden, daß das Ergebnis zweifelhaft war, weil der Kot des Hundes schon vorher nur wenige Ankylostomeneier enthielt.

3) Die Ankylostomum-Larven sind sehr empfindlich gegen Säure, besonders Salzsäure. Zur Neutralisierung der Salzsäure im Magen goß ich 2-proz. Sodalösung 15—20 Minuten vor dem Eingießen des Wassers ein, und 30—40 Minuten nach der Operation injizierte ich subkutan Morphium hydrochloricum oder Opiumtinktur, so daß die Darmperistaltik sehr träg und die Harnentleerung verspätet wurde. Vielleicht wegen der langsamen Resorption des eingegossenen Wassers, war es imstande, lange Zeit die Magendarmwandoberfläche zu berühren. Unter den 2 Versuchstieren wurde nur das eine von spärlichen Ankylostomen ergriffen, das andere dagegen blieb ganz infektionsfrei.

II. Kutane Infektion.

Die Hunde, deren Kot ich vorher untersucht hatte, tauchte ich an derselben Stelle des Baches, an der ich das oben erwähnte Versuchswasser entnommen hatte, täglich 4 bis 6 Stunden, und zwar 4 bis 7 Tage lang ein, im ganzen also etwa 17 bis 40 Stunden. Bei den Sektionen fand ich bei 4 Hunden immer zahlreiche Ankylostomen im Intestinalkanale. Ich habe hier noch das ziemlich interessante Ergebnis anzuführen, daß die Ankylostomen den Wirt durch feuchte Erde infizierten und daß die kutane Invasion der Larven eine starke war. Ich wählte

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:52 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ein trockenes Reisfeld, durch das in der Nähe kein Bachwasser floß. Als dieses trockene Reisfeld nach einem Regen sehr weich und schlammartig wurde, grub ich die Erde etwas weit aus, stellte in dieses Loch den Hund und bedeckte seine vier Läufe täglich 5 bis 6 Stunden lang mit täglich gewechselter Erde, im ganzen etwa 51 Stunden lang. Der eine von den 2 Versuchshunden wurde besonders stark von Ankylostomen infiziert und ging nach 25 Tagen daran zugrunde, der andere wurde ebenfalls ziemlich reichlich infiziert. Diese Versuche machte ich im Jahre 1911 und veröffentlichte die Ergebnisse bereits teilweise im Frühling 1912. Um nun die Ursache dieses so auffallenden Unterschiedes zwischen beiden Infektionsmoden aufzuklären, benutzte ich vom Frühjahr 1912 ab die folgende Forschungsmethode, mit der ich glücklich zu einem fast endgültigen Schlusse kam.

III. Die Untersuchungen im Jahre 1912.

Ich wählte auch diesmal als Versuchstiere Hunde und erforschte den Wanderungsweg des Ankylostomum caninum bei oraler Infektion vollständig. Ich kultivierte die Ankylostomum-Larven in Petri-Schalen mit Eier enthaltendem Hundekot und Tierkohle in meinem Laboratorium.

a) Ich setzte reichlich Larven in den kleinen, provisorisch ausgeschaltenen Teil des Oesophagus, welcher mit der Nachbarschaft, besonders mit Gefäßen, in Verbindung stand. Nach gewissen Zeiten entnahm ich diesen Teil, fixierte ihn in 8-proz. Formalinlösung, bettete ihn in Celloidin ein und zerlegte ihn dann in zahlreiche Schnittpräparate zum mikroskopischen Studium. Unter den zahlreichen Präparaten fand ich einige, in die Oesophaguswand eingebohrte Larven, z. B. in der Tunica mucosa, in der T. submucosa, hier besonderes in Blutgefäßen, in der T. muscularis und auch in der T. serosa.

b) Durch die ganz gleiche Manipulation an einem kleinen Teile des Dünndarms fand ich in den Schnittpräparaten glücklich ziemlich reichliche, in die Darmwand eingedrungene Larven. Im abgeschabten Schleim an der Schleimhautoberfläche desselben Teiles sah ich neben reichlichen lebendigen Larven schon abgestorbene und unbewegliche.

c) Obwohl ich die gleiche Operation am Magen ausführen wollte, war mir dies so gut wie unmöglich, weshalb ich dann eine andere Forschungsmethode anwendete. Nach Fütterung mit zahlreichen Larven untersuchte ich sowohl den abgeschabten Schleim, als auch Schnittpräparate von Oesophagus, Magen und Darm in verschieden langen Zwischenräumen (10, 24, 30, 48, 50 Stunden und nach 5 Tagen). Im Schleim fand ich einige lebendige Larven, deren Zahl viel geringer als die der gefütterten war, daneben aber auch noch ziemlich viele abgestorbene und schon degenerierte, geschrumpfte Larven. In den zahlreichen Schnittpräparaten, besonders in den innerhalb 30 Stunden nach der Operation fixierten fand ich ebenfalls nur spärliche Larven in allen Magendarmwandschichten und ihren Gefäßen. Es fiel mir sehr auf, daß sich im Schleime etwa innerhalb 24 Stunden nach der Operation nur spärlich lebendige junge Larven fand, wogegen die Zahl der abgestorbenen ziemlich groß war. Nach 30, 40 oder 50 Stunden fanden sich viel entwickeltere Würmer überall im Digestionskanal. Nach dieser Zeit fand ich einige Male auch viele entwickelte Larven im Trachealschleim. Nach 5 Tagen waren die Larven hoch entwickelt und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

größer, doch bildeten sie im ganzen nur einen verschwindend kleinen Bruchteil der gefütterten Larven.

d) Hunden wurde die Trachea in der Nähe des Kehlkopfes völlig durchtrennt, das pulmonare Ende in die äußere Haut verpflanzt und darin eine, einige Zentimeter lange Kanüle gelagert, so daß eine direkte Ueberwanderung der Larven aus den Lungen zum Oesophagus unmöglich war und der Trachealschleim vollständig nach außen gehustet wurde. Wurden solchen Hunden reichlich Larven gefüttert, so erschienen 2mal unter 6 Hunden in dem Trachealkanülensekret nur spärliche Larven.

Durch die oben angeführten Tatsachen stellte ich fest, daß die in die Digestionswand eingedrungenen Ankylostomum-Larven durch vermittelung des Blutstroms via Lunge. Trachea, Oesophagus und Magen zum Darme gelangen. Ich untersuchte immer ganz genau die Schleimhautoberfläche des Darmes der Tracheotomierten und fand fast regelmäßig darin ganz spärliche Larven, Dadurch gelangte ich zu dem Resultate, daß ein, wenn auch kleiner Teil der Larven nach Passage der Lungen in den großen Kreislauf gelangen muß, um den Darm zu erreichen, sonst würden diese tracheotomierten Tiere ganz infektionsfrei geblieben sein. Aus den oben geschilderten Versuchsresultaten kann ich wohl schließen, daß direkt per os in den Magen eingebrachte Ankylostomum-Larven fast sämtlich zugrunde gehen und nur vereinzelt in die Digestionswandung eindringen, um dann via Gefäßsystem, rechtes Herz, Lunge, Trachea und Oesophagus zurückzukehren oder via rechtes Herz, Lunge, wieder linkes Herz, großer Kreislauf in den Darm einzutreten.

Nachdruck verboten.

Ueber den Wanderungsweg des Schistosomum japonicum durch Vermittlung des Lymphgefässystems des Wirtes.

[Aus der medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Irisawa, an der kaiserlichen Universität Tokio.]

II. Mitteilung.

Von Dr. **Yoneji Miyagawa.**

In meiner früheren Arbeit, „Ueber den Wanderungsweg des Schistosomum japonicum von der Haut bis zum Pfortadersystem und über die Körperkonstitution der jüngsten Würmer zur Zeit der Hautinvasion“ (Centralbl. für Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912) erklärte ich, daß die Infektionspforte des Schistosomum japonicum in der Haut des Menschen und des Tieres liegt und daß der Wanderungsweg via venöser Blutbahn, rechtes Herz, Lunge, linkes Herz, großer Kreislauf bis zum Pfortadersystem ist. Es ist mir auch nach der Lage der jüngsten Würmer im Hautgewebe klar, daß sie teils durch die ganz gesunde Haut aktiv hineindringen und teils die Hilfe der Haarwurzeln benutzen, wie die Ankylostomum-Larven, um in die Lymphspalten oder sofort in die Blutkapillaren im Hautgewebe zu gelangen, um dann weiter tiefer den gewöhnlichen Wohnsitz zu erreichen. Bei diesem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Studium fand ich zwar in zahlreichen Schnittpräparaten der Lymphdrüsen des infizierten Tieres einige jüngere Würmer zur Zeit der Hautinvasion, konnte aber doch nicht zu einem endgültigen Schlusse kommen. Deswegen schrieb ich damals nur, wie folgt: „Ist es doch möglich, daß die jüngsten Würmer in Lymphspalten des Hautgewebes durch Vermittlung des Lymphstroms weiter tiefer bis zum rechten Herzen gelangen können? Um diese schwierige Frage zu erklären, benutzte ich zahlreiche Schnittpräparate der Lymphdrüsen des Versuchstieres, besonders der Lymphoglandula inguinalis, leider aber erfolglos. Trotzdem ist es mir sehr wahrscheinlich, daß die Würmer sicher via Lymphgefäße tiefer eindringen, einige von ihnen im Drüsengewebe liegen bleiben, aber die übrigen von dort noch weiter an den Ductus thoracicus und an das rechte Herz gelangen können."

Im Frühling 1912 ging ich abermals nach Yamanasi, um diese rätselhafte Frage zu ergründen.

Die Untersuchungsmethode.

Die zahlreichen Versuchstiere, besonders Hunde, tauchte ich während etwa 7 Tagen täglich 5–6 Stunden lang zu verschiedenen Zeiten, nämlich vom 15.—21. Mai, vom 27.—29. Mai resp. 3. Juni, vom 5.—12. Juni u. a. m. in Bachwasser der Provinzen Yamanaschi, Nakakomagori, Ikedamura, u. a., wo die Seuche auffallend stark herrscht, ein. Mit Intervallen von 1—2 Stunden nach dem Herausziehen aus dem Wasser untersuchte ich nach folgenden Methoden das Lymphgefäßsystem der Versuchstiere:

1) Die jüngsten Würmer des Schistosomum müssen durch die Lymphspalten des Hauptgewebes zum Teil in das Blutgefäß hineintreten und zum Teil weiter in das Lymphgefäß fortwandern. Durch Vermittlung des Lymphgefäßes müssen sie zum Teil durch Lymphdrüsen arretiert werden, zum Teil können sie durch diese passieren. Danach sammeln sie sich in gewisser Zeit im Ductus thoracicus von verschiedenen Körperteilen, um von dort zum Blutgefäße überzugehen. Um diese, die Würmer enthaltende Lymphe zu mikroskopieren, machte ich folgenden operativen Eingriff. Innerhalb der Vena anonyma an der Fossa supraclavicularis sinistra, wo die Vena subclavia und Vena jugularis zusammen in die Vena anonyma hineintreten, suchte ich den Ductus thoracicus und nahm nach der provisorischen Unterbindung des Blutgefäßendes durch Punktion die gestaute Lymphe heraus. Aber Leider mischte sich wegen der schwierigen Operation das venöse Blut immer mit der Lymphe und störte dadurch meine mikroskopische Forschung. Hier mußte ich daher eine andere Untersuchungsmethode anwenden. Ich machte ziemlich schnell die Thoraxhöhle des Hundes auf und unterband darin den Ductus thoracicus neben der Aorta. Während kurzer Zeit schlug das Herz noch lebhaft und durch Stauung der Lymphe trat der Ductus immer mehr hervor. Die durch Punktion des angeschwollenen Ductus thoracicus herausgenommene Lymphe trug ich dick auf das Objektglas und fand nach Färbung mit Methylenblaulösung, Giemsa-Lösung oder Pikrokarminlösung in zahlreichen Präparaten einige jüngste Würmer.

2) Die Lymphdrüsen des Versuchstieres, besonders die Lymphoglandulae inguinales u. a., fixierte ich in 8-proz. Formalinlösung, zerlegte sie in Schnittpräparate durch Celloidineinbettung und färbte sie mit Hämatoxylineosin oder Boraxkarmin zum mikroskopischen Studium.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Unter zahlreichen Präparaten fand ich glücklich einige Würmer im Lymphdrüsen-Hilusgewebe.

Die Größe und die Körperkonstitution der jüngsten Würmer von Schistosomum japonicum.

Die Länge der im Lymphdrüsengewebe entdeckten jüngsten Würmer betrug meistens 0,040 mm, die Breite schwankte zwischen 0,016 bis 0,020 mm. Die Durchmesser bei dem quer geschnittenen Wurm betrugen 0,012 mm und 0,016 mm. Die Länge der in der Lymphe des Ductus thoracicus entdeckten schwankte zwischen 0,035 bis 0,052 mm, die Breite zwischen 0,013—0,016 mm. (Die Größe der im peripherischen, venösen Blut oder im Hautgewebe entdeckten jüngsten Parasiten betrug im Jahre 1911 meistens 0,040 mm Länge und 0,015—0,022 mm Breite, also waren sie ebenso groß wie die im Lymphsystem.) Die Körperform war nicht rundlich, sondern elliptisch. Die größte Breitendimension war in der Nähe des Kopfendes; das Kopfende war stumpfer und das Schwanzende spitziger wie bei den beiden Befunden im Jahre 1911.

Die Doppelkontur der Körperwand war nicht so deutlich, trotzdem bestand sie aus einer cuticulaartigen Membran und enthielt ganz kurze Flimmerhärchen.

Unter der Cuticularwand sah man eine Reihe von ganz kleinen Zellen. Das Körperparenchym war fein netzförmig, mit kleinen, gut gefärbten Zellkernen als Netzknotenpunkte. Im Maschenwerke zerstreut sah man winzig kleine, mit Hämatoxylin oder Methylenblau gut tingierte Körner. Der im Drüsengewebe entdeckte Wurm enthielt eine ziemlich deutliche Anlage des Mundsaugnapfes, dahinter streckten sich zahlreiche, kleine Zellkerne, anfangs in einer Reihe, welche sich bald in 2 Strängen bis etwa hinter die Mitte hinzogen. Neben diesen Zellsträngen fanden sich eigenartige, gefärbte Pigmenthaufen, über welche ich mich in meiner Veröffentlichung im Jahre 1911 ausgesprochen habe. Bei der Invasionsform sah man die Anlage des Bauchsaugnapfes nur andeutungsweise. Wie die in obiger Schilderung erwähnten, haben die in den Lymphdrüsen oder in der Lymphe entdeckten Würmer ganz gleiche Größe und Struktur, wie die im Hautgewebe und im peripherischen, venösen Blut gefundenen.

Schließlich will ich hier noch bemerken, daß ich im Lymphgefäßsystem, trotz sorgfältiger Arbeit und zahlreicher Päparate, nur spärlich Würmer finden konnte. Deswegen will ich hier feststellen, daß der eigentliche Wanderungsweg des Schistosomum japonicum von der Haut bis zum Pfortadersystem nicht das Lymphgefäß-, sondern das Blutgefäßsystem ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Phobrol im Laboratoriumsversuch und in der Praxis.

[Aus dem Hygienischen Institut (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. Fraenken) und der Frauenklinik (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. J. Veit) der Universität Halle a. S.]

Von

Stabsarzt Dr. **W. Bierast,** kommandiert zum Institut. und **A. J. M. Lamers,** Assistenzarzt der Klinik.

Schon 1889 hatte C. Fraenkel (1) die hohe bakterizide Kraft des Metakresols festgestellt. Weitere Untersuchungen über den desinfektorischen Wert der Kresole, die in besonders eingehender Weise von K. Laubenheimer (2) ausgeführt und veröffentlicht worden sind, führten zu einer Bevorzugung des Chlor-m-Kresols als Desinfektionsmittel. Da dieser Körper in Wasser unlöslich ist, die Wasserlöslichkeit eines Desinfektionsmittels aber seine allgemeine Verwendbarkeit bedingt, wurde das Chlor-m-Kresol in die Form einer Seifenlösung gebracht, wobei sich das ricinolsaure Kali als das geeignetste Lösungsmittel erwies. Eine 50 proz. Lösung des Chlor-m-Kresols in ricinolsaurem Kali stellt das Handelspräparat Phobrol „Roche" dar.

Im folgenden soll über Versuche berichtet werden, die mit diesem neuen Desinfektionsmittel ausgeführt worden sind, bevor es in den Handel gebracht wurde.

Um sich nun gleichzeitig ein Urteil bilden zu können, wie sich die bakterizide Kraft des Phobrols in vitro und in praxi verhält, hat der erste der oben genannten Verfasser seinen klinischen Kollegen gebeten, seine im Laboratoriumsversuch erzielten Ergebnisse (I. Teil) durch praktische Versuche (II. Teil) zu ergänzen.

I. Phobrol im Laboratoriumsversuch.

Das Phobrol ist eine braune, klare Flüssigkeit von ölartiger Konsistenz. Sie läßt sich mit einer beliebigen Wassermenge verdünnen, ohne daß ein Ausfällen des Desinficiens stattfindet. Die mit Leitungswasser hergestellten Verdünnungen sind milchig getrübt. Verdünnt man das Präparat mit destilliertem Wasser, so erhält man fast vollständig klare, hellbräunlich aussehende Lösungen. Vollständig klare Lösungen zu erhalten, ist mir im Gegensatz zu Laubenheimer nie gelungen.

Das Phobrol ist von der Fabrik künstlich parfümiert worden, wodurch der den Kresolpräparaten eigentümliche, durchdringende Geruch soweit zurückgedrängt ist, daß ein Arbeiten mit der Lösung nicht unangenehm empfunden wird. Der Geruch haftet nur kurze Zeit den Händen und Gegenständen an, die mit der Phobrollösung in Berührung gekommen sind.

Es sei bemerkt, daß die Laboratoriumsversuche sowohl mit dem unparfümierten als auch mit dem parfümierten Präparat — nur letzteres befindet sich im Handel — ausgeführt worden sind. Beide Präparate unterscheiden sich nicht in ihrer bakteriziden Wirkung.

Bei der Prüfung des Phobrols auf seinen desinfektorischen Wert wurde die zuerst von R. Koch (3) angegebene Seidenfadenmethode

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verwendet. Als Testobjekte wurden der Diphtherie- und Typhusbacillus sowie der Staphylococcus pyogenes aureus gewählt, da die meisten für den Menschen pathogenen Mikroorganismen keine Dauerformen bilden und die Staphylokokken unter den vegetativen Arten die resistentesten Keime gegenüber schädigenden äußeren Einflüssen darstellen.

2 cm lange sterile Seidenfäden wurden mit Abschwemmungen einer 24-stündigen Diphtherie-, Typhus- und Staphylokokken-Agarkultur getränkt und im Brutschrank bei 37° C vollständig getrocknet. Die Abschwemmung erfolgte mit steriler NaCl (0,85-proz.)-Lösung und durch Schütteln der Kulturröhrchen, um eine Ablösung des Nährbodens und eine Uebertragung von Teilchen desselben auf die Seidenfäden zu vermeiden.

Die so zubereiteten Seidenfäden wurden in die betreffende Phobrollösung eingelegt und nach verschiedenen Zeiten herausgenommen. Die Temperatur der Phobrollösung betrug bei allen Versuchen 18° C.

Um eine Entwickelungshemmung der Keime durch das den Seidenfäden anhaftende Phobrol möglichst auszuschalten, wurden die Fäden 5 Minuten in sterilem destillierten Wasser, mehrmals erneuert, mit ausgeglühter Pinzette hin und her bewegt, bevor sie in einen flüssigen Nährboden, welcher in steriler Bouillon von stets gleicher Beschaffenheit bestand, gebracht wurden. Leider gibt es nach Angabe der Firma kein chemisches Mittel, um das den Fäden etwa noch anhaftende Phobrol neutralisieren zu können.

Die Bouillonröhrchen wurden 2 Tage im Brutschrank bei 37° aufbewahrt, weitere 5 Tage bei Zimmertemperatur gehalten und täglich einer genauen Besichtigung unterworfen.

Als Kontrollen dienten Testobjekte gleichen Materiales, die der Phobrollösung nicht ausgesetzt wurden. Sie zeigten in jedem Falle nach 24 Stunden typisches Wachstum.

Zum Vergleich des desinfektorischen Wertes des Phobrols mit dem anderer Desinfektionsmittel dienten Lysol und Karbolsäure.

Die Versuche wurden unter gleichen Bedingungen öfters wiederholt mit demselben Resultat, welches aus den Tabellen I—VI ersichtlich ist, wobei Wachstum mit +, Abtötung der Keime mit — bezeichnet ist.

Tabelle I.

1-proz. Phobrol = 0,5 Proz. Chlor-m-Kresol mit Leitungswasser hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	+	+	+
2 „	—	—	+
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Tabelle II.

1-proz. Phobrol = 0,5 Proz. Chlor-m-Kresol mit destill. Wasser hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	+	+	+
2 „	—	—	+
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle III.
2-proz. Phobrol = 1 Proz. Chlor-m-Kresol mit Leitungswasser hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	—	—	+
2 „	—	—	—
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Tabelle IV.
2-proz. Phobrol = 1 Proz. Chlor-m-Kresol mit destill. Wasser hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	—	—	+
2 „	—	—	—
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Tabelle V.
2-proz. Lysol = 1 Proz. Kresol mit destill. Wasser hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	+	+	+
2 „	+	+	+
3 „	+	+	+
4 „	+	+	+
5 „	—	—	+
8 „	—	—	+
10 „	—	—	—

Tabelle VI.
1-proz. Karbolsäure (frisch bereitet mit destill. Wasser aus Acid. carbol. liquef.)

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
5 Min.	+	+	+
10 „	+	+	+
15 „	+	+	+
20 „	+	+	+
25 „	+	+	+
30 „	+	+	+
40 „	+	+	+
50 „	+	+	+
60 „	—	—	+
70 „	—	—	+
80 „	—	—	+
90 „	—	—	—

Ergebnis: Eine 1-proz. Phobrollösung mit einem Gehalt von 0,5 Proz. Chlor-m-Kresol tötete Diphtherie- und Typhuskeime in 2 Minuten, Staphylokokken in 3 Minuten ab.

Eine 2-proz. Phobrollösung = 1 Proz. Chlor-m-Kresol enthaltend, tötete Diphtherie- und Typhuskeime in 1 Minute, Staphylokokken in 2 Minuten ab.

Eine 2-proz. Lysollösung = 1 Proz. Kresol enthaltend, vernichtete Diphtherie- und Typhuskeime in 5 Minuten, Staphylokokken in 10 Minuten.

Eine 1-proz. Karbolsäurelösung tötete Diphtherie- und Typhusbacillen in 60 Minuten, Staphylokokken in 90 Minuten ab.

Es wurde ferner geprüft, ob eine 1-proz. bzw. 2-proz. alkoholische Phobrollösung höhere bakterizide Kraft besitzt als die entsprechenden wässerigen Lösungen. Alkohol als Verdünnungsmittel erhöhte nicht die keimtötende Kraft des Phobrols, wie Tabelle VII und VIII erkennen läßt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VII.
1-proz. Phobrol = 0,5 Proz. Chlor-m-Kresol mit 70-proz. Aethylalkohol hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	+	+	+
2 „	—	—	+
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Tabelle VIII.
2-proz. Phobrol = 1 Proz. Chlor-m-Kresol mit 70-proz. Aethylalkohol hergestellt.

Dauer der Einwirkung	Diph.-Bacillen	Typhusbacillen	Staphylokokken
30 Sek.	+	+	+
1 Min.	—	—	+
2 „	—	—	—
3 „	—	—	—
4 „	—	—	—
5 „	—	—	—

Weiterhin wurde die entwickelungshemmende Wirkung des Phobrols geprüft. Hierbei wurde folgendermaßen verfahren: Mit sterilem destillierten Wasser wurden folgende Verdünnungen des Phobrols hergestellt:

1 : 500, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000, 2200, 2400, 2600.

Von diesen Verdünnungen wurde je 1 ccm mit steriler Pipette entnommen und in 9 ccm verflüssigten und auf 42° abgekühlten Agars gebracht. Durch Umrühren mit einem sterilen Glasstab wurde das Phobrol im Nährboden gleichmäßig verteilt. Die Beimpfung der Röhrchen, die nunmehr das Phobrol in den Verdünnungen 1 : 5000, 10000, 12000, 14000, 16000 usw. enthielten, erfolgte mit je einem Tropfen einer 24-stündigen Bouillonkultur genannter Keimarten. Nochmaliges Umrühren des Röhrcheninhaltes mit Glasstab, Ausgießen der Röhrchen in Petri-Schalen, Aufbewahrung derselben 2 Tage im Brutschrank bei 37°, 5 Tage bei Zimmertemperatur und tägliches Beobachten.

Tabelle IX.
Diphtheriebacillen.

Beobachtungsdauer	5000	10 000	12 000	14 000	16 000	18 000	20 000	22 000	24 000	26 000	28 000
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
2. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
3. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
4. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
5. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
6. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
7. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+

Tabelle X.
Typhusbacillen.

Beobachtungsdauer	5000	10 000	12 000	14 000	16 000	18 000	20 000	22 000	24 000	26 000	28 000
1. Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
2. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
3. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
4. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
5. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
6. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
7. „	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XI.
Staphylokokken.

Beobachtungsdauer	5000	10 000	12 000	14 000	16 000	18 000	20 000	22 000	24 000	26 000	28 000
1. Tag	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
2. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
3. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
4. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
5. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
6. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
7. „	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+

Diese Versuche zeigen, daß die Entwickelungshemmung der in Rede stehenden Keime durch Phobrol eine sehr hohe ist. Eine Konzentration des Phobrols von 1:22000 hemmte jegliches Wachstum der Diphtherie- und Typhuskeime und eine solche von 1:18000 das Wachstum der Staphylokokken.

Wichtig erschien es ferner festzustellen, wie sich die bakterizide Kraft des Phobrols bei Anwesenheit von Eiweißstoffen verhält. Bekanntlich wird durch Anwesenheit von Eiweißkörpern die Wirksamkeit der meisten chemischen Desinfektionsmittel beeinträchtigt. Ein sehr geeignetes Objekt für die Entscheidung dieser Frage stellt zweifellos der Tuberkelbacillen enthaltende Lungenauswurf dar. Das in ihm enthaltene Eiweiß und Mucin sind schwer zu überwindende Stoffe, dazu kommt die wachsartige Hülle der Tuberkelbacillen, die dem Eindringen chemischer Stoffe einen außerordentlich hohen Widerstand entgegensetzt.

Zahlreich sind die chemischen Mittel und deren Konzentration, mit denen man versucht hat, die Tuberkelbacillen im Auswurf mit Sicherheit abzutöten. So z. B. berichten Schill und Fischer (4), daß sie mit Sublimat 2 Prom. die Tuberkelbacillen in 24 Stunden nicht abtöten konnten, dagegen gelang ihnen dies in 24 Stunden mit Karbolsäure 5-proz. bei kräftigem Umrühren des Auswurfs nach Zusatz des Desinficiens. Nach Röpke (5) blieb Sublimat 1, 3 und 5 Prom. nach 8 Stunden Einwirkungsdauer wirkungslos, dagegen wurden die Tuberkelbacillen durch 1–2 Prom. Sublimat unter Zusatz von 1—4-proz. Kalilauge in der eben genannten Zeit vernichtet. Bofinger (6) hat ermittelt, daß Sublimat 1-prom. in 24 Stunden, Karbolsäure 5-proz. in 48 Stunden, Kresolseifenlösung 5-proz. in 48 Stunden, Kresolseifenlösung 10-proz. in 24 Stunden, Kresolschwefelsäure 5-proz. in 48 Stunden, Kresolschwefelsäure 10-proz. in 24 Stunden Tuberkelbacillen mit Sicherheit zerstörten. In den Versuchen von Gerlach (7) blieb Karbolsäure 10-proz. bei 24-stündiger Einwirkung erfolglos; Lysol 5-proz. und 10-proz. zeigten nach 3-stündiger Einwirkung den gewünschten Effekt. Sprengler (8) gelang es mit Lysol 10-proz. erst nach 12 Stunden die Schwindsuchtskeime im Auswurf unschädlich zu machen, Buttersack (9) mit Lysol 10-proz. nach 6 Stunden, ebenfalls nach 6-stündiger Einwirkung mit Solveolen 10-proz. unter kräftigem Umrühren des Gemisches von Auswurf und Desinfektionsmittel.

Je ungiftiger ein Desinfektionsmittel ist und je schneller mit ihm das Ziel erreicht wird, um so brauchbarer ist es für den in Rede stehenden Zweck. In spätestens 12 Stunden muß das Mittel meines Erachtens

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Keime im Auswurf vernichtet haben, wenn es den weitaus meisten Fällen des täglichen Lebens gerecht werden will.

Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: 20 ccm eines geballten Lungenauswurfes, der reichlich schleimige Beimengungen und viele Tuberkelbacillen enthielt, wurde mit 20 ccm einer 10-proz. Phobrollösung übergossen und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Kein Umrühren. Allmähliches Eintreten einer Verflüssigung des Sputums bemerkbar. Vor Zusatz des Phobrols wurde ein festgeformter Bestandteil aus dem Auswurf entnommen und mit NaCl-Lösung (0,85-proz.) verrieben. Je 1 ccm dieser Aufschwemmung wurde zwei Meerschweinchen subkutan eingeimpft (Kontrolltier I und II). Dem mit Phobrol versetzten Material wurden nach 5, 8, 10, 12 und 24 Stunden Teile entnommen und zentrifugiert. Das Sediment wurde nach 5maligem Waschen mit sterilem, destillierten Wasser mit 0,85-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt und je einem Meerschweinchen subkutan (1 ccm) eingeimpft (Tier III—VII).

Ergebnis:

1) Einwirkungsdauer 5 Stunden.
Tier III, getötet nach 35 Tagen. Sektion: Tuberkulose der Drüsen, Milz und Leber.
2) Einwirkungsdauer 8 Stunden.
Tier IV, getötet nach 6 Wochen. Sektion: Tuberkulose der Leber und Milz.
3) Einwirkungsdauer 10 Stunden.
Tier V, getötet nach 8 Wochen. Sektion: Keine Tuberkulose vorhanden.
4) Einwirkungsdauer 12 Stunden.
Tier VI, getötet nach 9 Wochen. Sektion: Keine Tuberkulose.
5) Einwirkungsdauer 24 Stunden.
Tier VII, getötet nach 70 Tagen. Sektion: Keine Tuberkulose.

Die Kontrolltiere I und II wurden nach 8 Wochen getötet und zeigten eine schwere vorgeschrittene Tuberkulose aller inneren Organe.

Die 10-proz. Phobrollösung (= 5 Proz. Chlor-m-Kresol enthaltend) hatte nach 10stündiger Einwirkung die Tuberkelbacillen im Auswurf mit Sicherheit abgetötet.

Vergleichsweise wurde ein Versuch mit Lysol ausgeführt. 20 ccm desselben Sputums wurden mit 20 ccm einer 10-proz. Lysollösung = 5 Proz. Kresol enthaltend, versetzt und ebenfalls bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Vor Zusatz des Lysols subkutane Impfung zweier Kontrolltiere (I und II), wie bei dem Versuch zuvor. Nach 5-, 8-, 10-, 12-, 20 und 24-stündiger Einwirkung des Desinfektionsmittels Sputumentnahme und subkutane Impfung der Tiere III—VIII mit je 1 ccm Aufschwemmung des Materiales in NaCl-Lösung nach vorausgegangenem 5-maligen Waschen und Zentrifugieren.

Resultat:

Die Sektion des Tieres III, geimpft mit Sputum nach 5-st. Einwirkung der Lysollösung,
„ „ IV, „ „ „ „ 8 „ „ „ „
„ „ V, „ „ „ „ 10 „ „ „ „
„ „ IV, „ „ „ „ 12 „ „ „ „
ergab Tuberkulose der inneren Organe. Ein gleicher Befund wurde bei der Sektion der Kontrolltiere erhoben.

Die Sektion des Tieres VII, geimpft mit Sputum nach 20-stündiger Einwirkung der Lysollösung und des Tieres VIII, geimpft mit Sputum nach 24stündiger Einwirkung der Lysollösung ließ keine tuberkulösen Veränderungen der Drüsen und inneren Organe erkennen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die 10-proz. Lysollösung (= 5 Proz. Kresol enthaltend) war somit erst nach 20-stündiger Einwirkung imstande gewesen, die Tuberkelbacillen im Auswurf abzutöten.

Was nun die Giftigkeit des Phobrols anbelangt, so wurde am Meerschweinchen diejenige Dosis festgestellt, welche nach subkutaner Injektion binnen 48 Stunden zum Tode des Tieres führte. Bei diesen Versuchen wurden Dosen mit 0,1 ccm Phobrol auf 100 g Meerschweinchen beginnend, um 0,1 ccm von Fall zu Fall steigend, gewählt.

1. Versuch.
Meerschweinchen, 240 g. Subkutane Injektion 0,24 Phobrol. Keinerlei Erscheinungen. Tier bleibt am Leben.

2. Versuch.
Meerschweinchen, 180 g. Subkutane Injektion von 0,36 Phobrol. $1^1/_2$ Stunde nach der Injektion leichtes Zittern der Ohren, das bald vorüber geht. Tier bleibt am Leben.

3. Versuch.
Meerschweinchen, 225 g. Subkutane Injektion von 0,675 Phobrol. 1 Stunde später vereinzelte Zitterbewegungen, nach 2 Stunden vorüber. Tier bleibt leben.

4. Versuch.
Meerschweinchen, 210 g. Subkutane Injektion von 0,84 Phobrol. Nach 20 Minuten unbedeutende Krämpfe von kurzer Dauer. Tier bleibt leben.

5. Versuch.
Meerschweinchen, 193 g. Subkutane Injektion von 0,965 Phobrol. Nach 8 Minuten Krämpfe der Vorder- und Hinterbeine. Nach $4^1/_2$ Stunden vorüber. Tier bleibt leben.

6. Versuch.
Meerschweinchen, 213 g. Subkutane Injektion von 1,27 Phobrol. Nach 30 Minuten klonische Krämpfe der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Nach 6 Stunden Krämpfe vorüber. Tier bleibt leben.

7. Versuch.
Meerschweinchen, 285 g. Subktane Injektion von 1,99 Phobrol. Mehrere Stunden anhaltende Krämpfe. Tier erholt sich allmählich, bleibt leben.

8. Versuch.
Meerschweinchen, 310 g. Subkutane Injektion von 2,5 Phobrol. Das Tier fällt wenige Minuten nach der Injektion unter heftigen Krämpfen der gesamten Muskulatur bei Seite. Atmung oberflächlich. Nur ganz allmählich erholt sich das Tier und ist nach 48 Stunden noch am Leben.

9. Versuch.
Meerschweinchen, 325 g. Subkutane Injektion von 2,925 Phobrol. Wenige Minuten später heftige Krämpfe der gesamten Muskulatur, Tier liegt auf der Seite. Nach 3 Stunden Tod durch Atemstillstand.

Ergebnis: Als tödliche Dosis wurde 0,9 ccm Phobrol = 0,45 Chlor-m-Kresol auf 100 g Meerschweinchen bei subkutaner Darreichung ermittelt.

Daß die Verabfolgung so konzentrierter Lösungen des Phobrols eine tiefgehende Zerstörung des Gewebes im Bereiche der Injektionsstelle zur Folge hatte, muß hervorgehoben werden. Die nach 48 Stunden noch am Leben gebliebenen Tiere ließen in den folgenden Tagen infolge Gewebsnekrose eine rasch fortschreitende Gewichtsabnahme erkennen, die allmählich zum Tode führte.

Die Versuche beweisen trotz ungleichmäßig gesetzter Resorptionsverhältnisse die relativ geringe Giftigkeit des Phobrols bei subkutaner Verabfolgung.

Aehnlich scheint sich seine Giftigkeit bei stomachaler, aber wesentlich höher die Giftigkeit bei intravenöser und intraperitonealer Injektion zu verhalten, wie die Untersuchungen von Zahn (10) dartun. Er hat in 21 Versuchen die Phobrollösung (50-proz. Chlor-m-Kresol) mit der gleichen Konzentration des offizinellen Liquor cresoli saponat. hinsichtlich ihrer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Giftigkeit bei subkutaner, stomachaler, intraperitonealer und intravenöser Applikation verglichen und dabei folgendes Ergebnis festgestellt: „Ein für alle Darreichungsarten geltender Ausspruch über die relative Giftigkeit des Phobrols im Vergleich zum Kresolsaponat läßt sich nicht formulieren, da sich je nach der Applikationsart die Giftigkeit wesentlich ändert. Bei oraler und subkutaner Darreichung ist das Phobrol eine glückliche Mischung von auffällig geringer lokaler und allgemeiner Giftigkeit, dem Kresolsaponat weit überlegen. Die ganz allmählich sich einschleichende Wirkung ist für die Praxis von besonderer Bedeutung, da bei eventuellen Vergiftungsversuchen reichlich Zeit zu Ausspülungen und antagonistischen Maßnahmen gegeben sein wird. Bei Applikation in die Blutbahn und auf seröse Höhlen sind — im Gegensatz zu obigem Verhalten — beide schon in kleinen Dosen schwer giftig, das Phobrol sogar giftiger."

Auf Grund dieser Zahnschen Angaben haben Dr. Ungermann und Verf. chemo-therapeutische Versuche mit Phobrol aufgenommen, die zurzeit noch nicht abgeschlossen sind. Bei der Mitteilung über das Ergebnis dieser Untersuchungen wird gleichzeitig über die Giftigkeit des Phobrols bei oraler, intravenöser und intraperitonealer Darreichung berichtet werden.

Zum Schluß seien noch Untersuchungen mitgeteilt, durch welche der Wert des Phobrols als Händedesinfektionsmittel festgestellt werden sollte. Bei diesen Versuchen wurde die von Paul und Sarwey (11) angegebene Methode benutzt, welche eine Verbesserung der Fürbringerschen (12) Versuchsanordnung ist, die geringsten Mängel besitzt und den Verhältnissen der Praxis am meisten entspricht. Die leitenden Gesichtspunkte der Paul-Sarweyschen Methodik sind folgende:

1) „Jede nachträgliche Verunreinigung der desinfizierten Hände wird mit Sicherheit ausgeschlossen durch die Verwendung eines sterilen Kastens, welcher sämtliche zum Versuche notwendigen Gegenstände enthält, und in welchem die Prüfung der Hände vorgenommen wird. Die Sterilisation des Kastens samt Inhalt wird durch längeres Auskochen bewirkt."

2) „Die mit jeder chirurgischen Operation verbundene Aufweichung und mechanische Beeinflussung der Hände wird in mindestens gleich intensiver Weise durch längeres Waschen in heißen Wasserbädern, energisches Abscheuern mit Sand und Abschaben der mazerierten Haut mit dem scharfen Löffel erzielt. Diese Manipulationen werden auf die ganze Oberfläche beider Hände ausgedehnt."

3) „Die nach den einzelnen Versuchsabschnitten vorzunehmende Prüfung des Keimgehaltes der Hände geschieht mit sterilen harten Hölzchen und zum Schlusse mit dem scharfen Löffel. Das energische Abschaben mit den Hölzchen und später mit dem scharfen Löffel erstreckt sich auf die Volar- und Dorsalseite beider Hände und aller Finger. Zum Schaben wird nicht nur die Hölzchenspitze, sondern auch, soweit nicht die Nagelfalze und Unternagelräume in Betracht kommen, das ganze Hölzchen verwendet. Die Hölzchen werden alsdann in ein Probierglas mit 3 ccm sterilen Wassers geworfen, die anhaftenden Keime durch längeres Schütteln vom Hölzchen möglichst losgesprengt und im Wasser gleichmäßig verteilt. Dasselbe geschieht mit den Epidermisstückchen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die mit dem scharfen Löffel abgeschabt wurden. Schließlich wird Wasser samt Hölzchen bzw. Epidermisstückchen mit verflüssigtem Agar gut vermischt und in Petrische Schalen ausgegossen."

Hergang der Versuche, die alle in gleicher Weise, aber mit 6 verschiedenartigen Phobrollösungen ausgeführt wurden:

Feststellung der Sterilität aller außerhalb des sterilen Kastens verwandten Gegenstände. Abnahme der Keime von der trockenen Tageshand mit sterilen Hölzchen, und zwar a) von der Oberfläche beider Hände mit allen Fingern (Volar- und Dorsalseite), b) aus den Nagelfalzen, c) aus den Unternagelräumen sämtlicher Finger.

Die Hölzchen wurden getrennt in Röhrchen mit je 3 ccm sterilen Wassers getan.

Anfeuchten der Hände mit sterilem warmen Wasser, Untersuchung auf Keimgehalt wie zuvor unter a, b, c.

5 Minuten langes Waschen der Hände und Unterarme mit sterilem heißen Wasser, Seife und Bürste. Keimabnahme wie oben unter a, b und c.

Eigentliche Desinfektion der Hände, und zwar:

Im	1.	Versuch	mit	0,5-proz.	wässeriger	Phobrollösung			
„	2.	„	„	1,0- „	„	„			
„	3.	„	„	0,5- „	alkoholischer	Phobrollösung	(70-proz.	Methylalkohol)	
„	4.	„	„	1,0- „	„	„	(70-	„	„
„	5.	„	„	0,5- „	„	„	(70-	„	Aethylalkohol)
„	6.	„	„	1,0- „	„	„	(70-	„	„

NB. Bei diesen Versuchen bezieht sich der angegebene Prozentgehalt der Phobrolverdünnungen auf den Gehalt an wirksamer Substanz. Jeder Versuch wurde von 2 Personen ausgeführt.

5 Minuten langes Bearbeiten der Hände mit steriler Bürste und sterilem Tuche in dem Desinfektionsmittel. Abspülen der Hände mit sterilem heißen Wasser. Keimabnahme wie oben (a, b, c).

Einführung der Hände in den sterilen Kasten. Daselbst 10 Minuten langes Baden der desinfizierten Hände in 42° C heißem sterilen Wasser. Keimabnahme wie zuvor.

5 Minuten langes Scheuern der Hände in einem 42° C heißen sterilen Sandbad. Keimabnahme wie bekannt.

Prüfung des Wasser- und Sandbades auf Keimgehalt, indem je 1 ccm mit Agar zu Platten gegossen wird.

Abschaben der Hände mit dem scharfen Löffel, Einbringen der Epidermisstückchen und sämtlicher Hölzchen in Röhrchen mit 3 ccm sterilen Wassers. Kräftiges Schütteln der Röhrchen, Vermischen eines jeden Röhrchens mit 10 ccm 42° C warmen Agars, nochmaliges gründliches Schütteln der Röhrchen, Plattengießen. Aufbewahrung der Platten 7 Tage lang bei 37° C und Zählung der aufgegangenen Keime.

Um das Phobrol an Händen von möglichst verschiedener Güte hinsichtlich der Beschaffenheit der Haut auszuprobieren, wurden die Versuche von Aerzten, Laborantinnen und Dienern des Institutes unter Aufsicht des Verf. ausgeführt.

Bei diesen Versuchen zeigte sich zunächst allgemein, daß das Phobrol weder in wässeriger noch in alkoholischer Lösung die Hände irgendwie angriff. Im speziellen ließen sie erkennen, daß alkoholische Lösungen des Phobrols zur Händedesinfektion geeigneter zu sein scheinen als wässerige Lösungen, und daß der 70-proz. Aethylalkohol als Lösungsmittel dem Methylalkohol vorzuziehen ist. Nur mit der 1-proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

alkoholischen Phobrollösung, hergestellt mit 70-proz. Aethylalkohol, wurde beide Male vollständige Keimfreiheit der Hände erzielt.

Obwohl das Phobrol in wässeriger Lösung bei diesen zuletzt angeführten Händedesinfektionsversuchen nicht so gut gearbeitet hat wie bisher, rechtfertigen meine Untersuchungen dennoch das Urteil, **daß das Phobrol eine sehr wertvolle Bereicherung unseres Desinfektionsmittelschatzes ist.**

II. Das Phobrol in der Praxis.

Gern habe ich der Bitte meines Kollegen vom Hygienischen Institut entsprochen, mich in Ergänzung seiner Laboratoriumsuntersuchungen mit der Feststellung des praktischen Wertes des Phobrols als Desinfektionsmittel für den klinischen Gebrauch und für die Privatpraxis zu befassen. Ist doch der Ausfall der Untersuchungen solcher Mittel in vitro in vielen Fällen gar nicht entsprechend dem Erfolg derselben in dem praktischen Gebrauch. Um so mehr war ich gern bereit, der Aufforderung Folge zu leisten, als es sich nach Angabe der Hersteller des Phobrols in ihm um ein neues Mittel handeln soll, dem nicht nur die Nachteile anderer ähnlicher Desinfektionsmittel (Lysol, Solveol, Lysoform) fehlen, sondern das dazu noch deren 3-fache Desinfektionskraft besitzt.

So machte ich mich daran, die Brauchbarkeit des Phobrols unter möglichst gleichen Verhältnissen, wie sie in der gewöhnlichen täglichen Praxis vorliegen, zu prüfen, mich dabei ausschließlich auf praktischem Verwendungsgebiet beschränkend, unter Beiseitelassung aller theoretischen Erörterungen und künstlich hergestellter Laboratoriumsbedingungen.

In Betracht kam dabei für mich nur die in der Gebrauchsanweisung vorgeschriebene 0,5-proz. Lösung.

Mitten in die tägliche Praxis hineingreifend, legte ich mir nun zuerst mal die Frage vor: Ist das Phobrol überhaupt imstande und so ja, in wie kurzer Zeit, um z. B. einen einfach unsterilen Gummihandschuh, so wie ihn die Hebamme oder der Geburtshelfer in der Praxis aus ihrer Tasche ziehen, einwandfrei zu desinfizieren?

Eine Wasser-, Bürsten- und Seifenwaschung schien mir dem Versuch nicht vorangehen zu müssen. Erstens beeinträchtigt sie die Genauigkeit der Versuche insofern, als sich nicht feststellen läßt, welcher Teil der eventuellen desinfizierenden Wirkung einerseits der mechanischen Reinigung, andererseits der desinfizierenden Wirkung des Phobrols zuzuschreiben ist. Zweitens entspricht es mehr den Verhältnissen der Praxis, die vorherige Waschung mit Wasser und Seife wegzulassen, da sie ja in Wirklichkeit nur zu oft vernachlässigt oder in einer Weise ausgeführt wird, in der von einer Reinigung kaum die Rede sein kann. Oft fehlt ja auch die Zeit zu einer 10 Minuten dauernden Desinfektion, z. B. wenn die Hebamme zu einem Dammschutz kommt bei schon sichtbarem Kopf oder wenn der Arzt zur Entwickelung einer Steißlage hinzugezogen wird, bei der der Steiß schon geboren ist. Da kommt es auf möglichst schnelle Herstellung keimfreier Hände an. Auch ist bei der Untersuchung Schwangerer oder drohender Aborte z. B. eine Abkürzung der Desinfektionszeit in mancher Beziehung für beide Parteien wünschenswert.

Es liegt mir natürlich fern, zu behaupten, daß in der Praxis die vorangehende mechanische Reinigung der Hände oder Handschuhe mit warmem Wasser, Seife und Bürste vernachlässigt werden könnte! Wenn aber in meinen Versuchen die Waschungen mit Phobrollösung während bestimmter Zeit imstande sind, einen Gummihandschuh oder eine Hand sicher zu desinfizieren, so wird eine vorangehende Waschung mit Wasser und Seife den Erfolg der Desinfektion nur noch um so sicherer machen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Was das Wasser und die Schüsseln zur Herstellung der Phobrollösung sowie die Bürsten betrifft, benutzte ich entsprechend meinem Vorsatz, die ungünstigsten Verhältnisse der Praxis nachzuahmen, eine nicht sterile Waschschüssel, eine nicht ausgekochte Bürste (einfach die erste beste vom Waschtisch) und das einfache kalte Wasser aus der Wasserleitung. In der Gebrauchsanweisung steht zwar, man soll lauwarmes, abgekochtes Wasser zur Lösung des Phobrols verwenden, aber in der Praxis wird einem dies auch nicht immer zur Verfügung stehen oder Zeit und Gelegenheit fehlen, es sich herzustellen. Bürste, Schüssel und Wasser wurden eben der desinfizierenden Wirkung der Lösung selbst überlassen.

5 g Phobrol wurden in dem zugegebenen kleinen Becher abgemessen, einfach mit 1 l Wasser übergossen, ohne jede spezielle Maßnahme betreffs sorgfältiger Lösung, ebenso wie es in der Praxis gemacht wird.

Meine ersten Reihen Untersuchungen bestanden nun darin, daß ich versuchte, die angezogenen unsterilen Handschuhe durch Bürsten in einer Schüssel mit 1 l Phobrollösung zu desinfizieren.

Zur Kontrolle impfte ich immer vorher ab, um sicher zu sein, daß wirklich Keime den Handschuhen anhafteten, die in Bouillon wuchsen und bis nach spätestens 2mal 24 Stunden eine Trübung darin zu verursachen imstande waren.

Einen sterilen Handschuh habe ich dabei unter den von mir benutzten nie gefunden.

Nach der Desinfektion impfte ich von neuem ab und nun nicht weniger wie dreimal, einerseits um sicher zu sein, keine Keime zu übersehen, andererseits um zufällige Verunreinigungen oder auch Nichtsterilität eines Bouillonröhrchens in der Bewertung des Untersuchungsresultates ausschalten zu können.

Zum Abimpfen benutzte ich $1^1/_2$ cm lange, 3—5 mm dicke, extra für diese Versuche angefertigte aufgewickelte und vernähte Gazetupfer, welche in einem Glasgefäß jedesmal vor einer Versuchsserie (meist nahm ich 4 Versuche in einer Sitzung vor) trocken sterilisiert wurden. Ich faßte sie mit einer ebenfalls trocken sterilisierten Pinzette an, welche vor jedem Gebrauch nochmals in der Flamme abgeglüht wurde.

Mit diesem Tupfer wurden die Handschuhe in allen Richtungen und an allen möglichen Stellen, besonders zwischen den Fingern, kräftig abgerieben und dann der ganze Tupfer in ein steriles Bouillonröhrchen geworfen.

Abwechselnd impfte ich von der rechten und von der linken Hand. Bis auf die Versuche, wo dies extra vermerkt ist, desinfizierten sich also immer beide Hände oder Handschuhe gegenseitig in der angegebenen Zeit.

Zur Entfernung des am Handschuh zurückgebliebenen Phobrols nach der Desinfektion stand mir leider nicht die beste Methode, nämlich die chemische Neutralisation des Desinfektionsmittels zur Verfügung. Nach Aussage der Fabrikanten des Präparates, die Firma La Roche, gibt es ein solches Neutralisationsmittel nicht. Es blieb mir also nichts anderes übrig, als den Phobrolrest durch Abspülen der Hände in sterilem Wasser mechanisch zu entfernen. Das Phobrol mußte auf jeden Fall entfernt werden, denn es würde sonst, wenn auch nur in äußerst kleinen Mengen, in die Bouillon mit hinübergebracht, dort auf das Keimwachstum hemmend wirken. Das Abspülen der Hände 2 Minuten lang schien mir aber besonders in den Versuchen mit Gummihandschuhen vollkommen zu genügen. Der Rest des Spülwassers, in dem vielleicht noch eine Spur Phobrol vorhanden sein könnte, läuft auf dem glatten Handschuh in Tropfen zusammen, die sich leicht abschütteln oder bei der Abimpfung umgehen lassen. Ich glaube nicht, daß auf dem trockenen Handschuh noch Phobrol vorhanden ist. Der öfters positive Ausfall der Versuche in dem Sinne, daß nach der Desinfektion abgeimpfte Keime in der Bouillon wachsen, ist der Beweis dafür, daß dem Wachstum der Keime nichts im Wege steht.

Das Abspülen mit sterilem Wasser hat nun seine gewissen Schwierigkeiten, an allererster Stelle in bezug auf die Wahrung der Sterilität. Es ist unmöglich für so zahlreiche Versuche (im ganzen etwa 100) jedesmal mehrere sterile Schüsseln mit genügender Menge sterilen Wassers herbeizuschaffen, ohne gegen die Anforderungen der Sterilität und der genügenden Verdünnung des abzuspülenden Phobrols zu verstoßen.

Ich habe mir also zu helfen gewußt, indem ich die Hände unter der strömenden Dusche der Warmwasserleitung abrieseln ließ. Dieses Wasser ist praktisch steril und gibt unbedingt eine viel ausgiebigere Abspülung wie das einfache Bewegen der Hände in einer Schüssel sterilen Wassers.

Immerhin dürfte der eine oder der andere positive Ausfall eines Versuches statt an der ungenügenden desinfizierenden Wirkung des Phobrols an einem Versuchsfehler in dieser Wasserabspülung gelegen sein. Aber nur in für das Phobrol unverdient ungünstigem Sinne kann dadurch unser Versuchsresultat beeinflußt werden; ein Nichtfunktionieren der desinfizierenden Wirkung des Phobrols könnte vorgetäuscht werden,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wo dieses in Wirklichkeit nicht vorgelegen hat. Insofern beeinträchtigt also das Abspülen der Hände unter der Wasserleitung den Wert unserer Untersuchungen keinesfalls.

Abgebürstet habe ich bei dieser Phobrolentfernung den Handschuh oder die Hände nicht mehr, bloß abgespült, um das mechanische Entfernen der Keime nachträglich noch zu vermeiden.

Den positiven oder negativen Ausfall der Impfung habe ich nun an der durch Keimwachstum verursachten Trübung der Bouillon geprüft, in die der zum Abimpfen benutzte Tupfer hineingeworfen war. Keimfreiheit oder Keimgehalt des desinfizierten Handschuhes, das zu beurteilen, war das einzige, worauf es mir ankam. Welche Keime da wuchsen, war mir für meine praktischen Versuche ganz gleichgültig. Also Trübung oder Klarbleiben der Bouillon. Daß ich durch Schütteln der Röhrchen vermieden habe, einen sich als Bodensatz vermehrenden Keim zu übersehen, möchte ich nur noch nebenbei bemerken.

Um sicher jedes Keimwachstum auszuschließen, wurde das Resultat immer erst nach 2mal 24 Stunden endgültig vermerkt: Negativ (—), wenn nichts gewachsen war; positiv (+), wenn eine Trübung Keimwachstum erkennen ließ.

Zur Beurteilung des Resultates sei folgendes bemerkt:

Wenn alle 3 Röhrchen trübe werden, muß man unbedingt von einem vollständigen Versagen der Desinfektion reden.

Werden 2 Röhrchen trübe als Zeichen, daß sie infiziert sind, dann liegt natürlich ebenfalls der Verdacht nahe, daß die Desinfektion nicht funktioniert hat. Die Abimpfung kann das eine Mal zufällig nicht auf einen Keim gestoßen sein.

Ist nur 1 Röhrchen trübe geworden, so ist natürlich nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, daß diese Trübung nicht durch einen trotz der Desinfektion auf dem Handschuh zurückgebliebenen Keim verursacht ist. Aber doch hat die Annahme einer zufällig hinzugekommenen Verunreinigung mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Wie leicht kann während des Trocknenlassens des Handschuhes und der Dauer des Abimpfens (immerhin zusammen doch mindestens 5—7 Minuten) aus der Luft von neuem ein Keim auf den bereits desinfizierten Handschuh gefallen sein. Der Weg, den der zum Abimpfen benutzte Tupfer vom Aufbewahrungsgefäß zum Handschuh, über den Handschuh und von dort zum Bouillonröhrchen zurückzulegen hat, ist sehr beträchtlich und dabei die Gelegenheit der Luftinfektion sehr groß. Das wiederholte Oeffnen des Deckels des Tupferbehälters bedeutet eine Gefährdung der Sterilität aller anderen darin befindlichen Tupfer. Auch kann immer einmal ein Bouillonröhrchen unter den anderen sein, dessen Sterilität nicht einwandfrei bewahrt blieb. Und schließlich sei noch einmal an die Infektionsmöglichkeit des desinfizierten Handschuhes durch das Abspülwasser erinnert.

Alles in allem möchte ich eine Trübung aller drei und auch zweier Bouillonröhrchen für einen Beweis absolut negativen Ausfalles des Desinfektionsversuches ansehen. Das Wachstum von Keimen auf bloß einem der drei Röhrchen dagegen möchte ich eher für eine zufällige Verunreinigung einer der drei Abimpfungen und nicht oder nicht mit Sicherheit für ein Versagen der Desinfektion halten.

Der Vorgang der Untersuchung war also immer der folgende:

Vorher Abimpfen.

Desinfizieren.

Abspülen 2 Minuten lang unter der Warmwasserleitung und Trocknenlassen.

3mal Abimpfen mit 3 verschiedenen sterilen Tupfern, abwechselnd die linke Hand mit der rechten und umgekehrt.

Die Tupfer in sterile Bouillon werfen und nach 2mal 24 Stunden eventuelles Wachsen von Keimen an der Trübung der Bouillon feststellen.

Das Resultat der beiden ersten Untersuchungsreihen war folgendes:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch I.
Handschuhe 5 Minuten mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	I	nur 1 Handschuh, warme Phobrollösung	+	+ — —
2	II	„ 1 „ „ „	+	+ — —
3	IV	2 Handschuhe, „ „	+	— — —
4	V	2 „ „ „	+	— — —
5	XCVII	2 „ kalte „	+	+ — —
6	XCVIII	2 „ „ „	+	— — —

Versuch II.
Handschuhe 3 Minuten mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	III	kalte Phobrollösung	+	— — —
2	VI	dieselbe Lösung (1 l) zu allen 4 Versuchen benutzt; kalt	+	— — —
3	VII		+	— — —
4	VIII		+	— — —
5	IX		+	— — —
6	XI	kalte Phobrollösung	+	— — —
7	XIII	„ „	+	— — —
8	XIV	„ „	+	— — —
9	XX	warme „	+	— — —
10	XXI	„ „	+	— — —

Ob Zufall dabei im Spiele gewesen oder nicht, in der 2. Versuchsreihe hat also von den 10 Desinfektionsversuchen kein einziger versagt. Die Waschung der Handschuhe während 3 Minuten in 0,5-proz. Phobrollösung ist also ein absolutes Desinfektionsmittel.

Natürlich probierte ich nun auch, ob in noch kürzerer Zeit die Sterilität der Handschuhe zu erreichen wäre.

Versuch III.
Handschuhe 2 Min. mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	XXIII	kalte Phobrollösung	+	— — —
2	XXIV	„ „	+	+ — —
3	XXVII	„ „	+	+ + +
4	XXVIII	„ „	+	+ — —
5	XXX	warme „ dieselbe Lösung in beiden Versuchen	+	— — —
6	XXXI	„ „	+	+ + +
7	XXXIV	kalte „	+	— — —
8	XXXV	„ „	+	— — —
9	XL	„ „	+	— — —
10	XLI	„ „	+	— — —

Hier sind also 2 absolute Mißerfolge zu verzeichnen und 2mal war ein etwas zweifelhaft positiver Erfolg.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch IV.
Handschuhe 1 Min. mit 0,5-proz. Phobrollösung abgerieben.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	XLVII	kalte Phobrollösung	+	+ — —
2	XLVIII	„ „	+	+ — —
3	LIV	„ „	+	+ + —
4	LV	„ „	+	+ — —
5	LIX	warme „	+	— — —
6	LX	„ „	+	+ — —

Hier ist also nur ein Versuch absolut negativ. Daneben aber so viele andere zweifelhaft, daß man von einem Versagen der Desinfektionsmethode für so kurze Zeit reden muß.

Natürlich war es nicht möglich, in einer Minute beide Hände ordentlich mit der Bürste zu behandeln. Ich begnügte mich daher in der letzteren Versuchsreihe damit, Zeige- und Mittelfinger der linken Hand mittels eines großen Wattebausches mit der Phobrollösung abzureiben, und habe dann von diesen beiden Fingern geimpft. Eine sichere Sterilität, wie mit Jodtinktur, scheint man also nach dieser Methode nicht erreichen zu können.

Zu gleicher Zeit habe ich Versuche angestellt, inwiefern eine Sterilisation der nicht mit einem Handschuh bekleideten Hand durch Phobrolwaschung zu erreichen wäre. Das Abimpfen geschah in derselben Weise wie bei den Handschuhversuchen mit Tupfern. Für die Untersuchung der Unternägelräume benutzte ich die sterilisierten abgebrochenen Spitzen hölzerner Zahnstocher, die ich wie die Tupfer mit sterilen Pinzetten anfaßte und mehrere Male durch die Unternägelräume aller Finger hindurchführte.

Eine Alkoholwaschung folgte der Phobroldesinfektion nicht. Daran ist vielleicht der wenig befriedigende Erfolg der Sterilitätsdauer der Hände während der Operation zuzuschreiben. Wie man sieht, genügte die 5 Minuten lange Desinfektion zur Sterilisation der Haut vollkommen (nur ein negativer und ein zweifelhaft positiver Ausfall). Dagegen versagte die Methode als Desinfektionsmethode der Hände, da es in der

Versuch V.
Desinfektion der Hände ohne Handschuhe 5 Min. mit 0,5-proz. Phobrollösung.

			Keimwachstum		
			vorher	nachher	
				Unternägelräume	Haut
1	X	ohne Nagelreinigung	+	+	— — —
2	XVII	„ „	+	+	— — —
3	XXII	mit „	+	—	+ — —
4	XXVI	„ „	+	+	+ + +
5	XXIX	„ „	+	—	— — —
6	XXXVI	ohne „	+	+	— — —
		½ Std. später			+ + —
7	XLVI	mit „	+	—	— — —
		½ Std. später			+ — —
8	LVI	mit „	+	—	— — —
9	LXI	„ „	+	—	— — —
10	LXII	„ „	+	+	— — —
		½ Std. später			+ — —

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hälfte der Fälle trotz vorangegangener Nagelreinigung nicht gelang, die Unternägelräume von Keimen zu befreien.

Aus diesen Versuchen kann man nur den Schluß ziehen, daß eine Keimfreiheit der Hände durch Phobrol ebensowenig wie durch alle anderen bisherigen Desinfektionsmittel sicher zu erreichen ist und nur der Gebrauch von sterilen Gummihandschuhen den Anforderungen einer sterilen Hand entspricht.

In Anbetracht des günstigen Ausfalles der vorigen Versuche mit der Desinfektion der Haut der Hände war ich sehr erstaunt, ein vollkommenes Versagen der Methode bei der Desinfektion der Bauchhaut konstatieren zu müssen. Ich hatte gehofft, in der Phobroldesinfektion ein gutes Schnelldesinfektionsmittel für Notoperationen gefunden zu haben, aber die Versuche belehrten mich eines anderen.

Versuch VI.

Abdomen 5 Min. mit in Wasser gelöstem 0,5-proz. Phobrol desinfiziert.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	XII		+	+ + —
2	XV		+	+ + +
3	XVI	immer warme Phobrollösung	+	+ + +
4	XVIII		+	+ + +
5	XIX		+	+ + —
6	XXV		+	+ + +

Das Abdomen wurde 5 Minuten lang mit der Phobrollösung abgebürstet und dann während 2 Minuten mit Tüchern mit sterilem Wasser nachgewaschen, um das Phobrol zu entfernen. Nachdem dann die desinfizierte Stelle mit sterilen Tüchern abgetrocknet war, wurde dann von ihr abgeimpft. Der Erfolg war, daß in allen 6 Fällen nachher noch Keime wuchsen.

Ich versuchte die Methode zu verbessern, indem ich das Phobrol statt in Wasser in Alkohol löste; der Erfolg war derselbe.

Versuch VII.

Abdomen 5 Min. mit in Alkohol gelöstem 0,5-proz. Phobrol desinfiziert.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	XXXIX	+	+ + +
2	LII	+	+ + +
3	LIII	+	+ + —

Damit habe ich die Versuche der Desinfektion des Abdomen mit Phobrol aufgegeben.

Nun muß man aber in Betracht ziehen, daß es in der täglichen Praxis sowohl des Arztes wie der Hebamme vorkommen kann, daß dem Handschuh oder der Hand widerstandsfähigere Keime ankleben wie die gewöhnlichen, mit denen unsere Gebrauchsgegenstände bedeckt sind. Eine große Resistenz gegen alle möglichen Desinfektionsmittel besitzt z. B. der sporenbildende Wurzelbacillus.

Die Handschuhe wurden nun mit einer Bouillonkultur dieser Keime eingerieben, die ich dann darauf eintrocknen ließ. Nachdem vorher die Kontrollimpfung gemacht war, wurde dann die Desinfektion vorgenommen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch VIII.

Mit Wurzelbacillus infizierte Handschuhe 5 Min. lang mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	XXXII	+	— — —
2	XXXIII immer warme Phobrollösung	+	+ — —
3	XXXVII	+	— — —
4	LXXXIX	+	— — —

Versuch IX.

Mit Wurzelbacillus infizierte Handschuhe 3 Min. lang mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	XXXVIII kalte Phobrollösung	+	— — —
2	XLII warme „	+	+ — —
3	XLIII „ „	+	— — —
4	XLIX kalte „	+	+ + —
5	L „ „	+	+ — —
6	LVII warme „	+	— — —
7	LVIII kalte „	+	— — —
8	LXIII warme „	+	+ — —
9	LXIV „ „	+	— — —
10	LXIX „ „	+	— — —

Versuch X.

Mit Wurzelbacillus infizierte Handschuhe 2 Min. lang mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	LXV	+	— — —
2	LXVI	+	+ + —
3	LXX immer kalte Phobrollösung	+	— — —
4	LXXI	+	— — —
5	LXXIV	+	+ + —
6	LXXV	+	— — —

Versuch XI.

Mit Wurzelbacillus infizierter Handschuh 1 Min. mit in 0,5-proz. Phobrollösung getauchtem Wattebausch abgerieben.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	LXXVIII	+	+ — —
2	LXXIX	+	— — —
3	C immer warme Phobrollösung	+	+ + —
4	CI	+	+ — —

Auch hier kann man also sagen, daß die Desinfektion mit Phobrol ausreicht, um in 3 Minuten den Handschuh von Wurzelbacillen sicher zu befreien. 6 Versuche waren absolut positiv, und nur in einem könnte man eventuell an der Wirksamkeit der Desinfektion Zweifel hegen. Auch der Ausfall der 2 Minuten dauernden Waschung ist noch ein sehr guter.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mit diesen Versuchen habe ich eine andere Versuchsreihe kombiniert. Zum Einreiben der Handschuhe mit den Keimen benutzte ich einen Tupfer, der mit einer anatomischen Pinzette gehalten wurde. Letztere wurde also ebenfalls mit dem Keime infiziert, und zwar an der gerifften Spitze, an der Stelle, die am schwierigsten zu desinfizieren ist. Diese Pinzette legte ich nun während der Dauer der Händedesinfektion in die Phobrollösung, spülte sie nach beendeter Händewaschung unter der Warmwasserleitung tüchtig ab und steckte sie dann in ein steriles Bouillonröhrchen. Ich mußte aber schon gleich erfahren, daß der Versuch sich in dieser Weise nicht ausführen ließ, da wahrscheinlich infolge Einwirkung der Bouillon auf Metallteile auch ohne Keimwachstum die ganze Bouillon schon innerhalb 12 Stunden trübe wurde und einen dicken Bodensatz zeigte. So habe ich also den Versuch in der Weise modifiziert, daß ich die Pinzette in flüssiger Agarlösung kräftig abschüttelte und dann aus diesem Röhrchen eine Agarplatte groß. Der Erfolg war ein überraschend guter.

Versuch XII.

Mit Wurzelbacillus infizierte Pinzette 3 Min. in 0,5-proz. Phobrollösung.

			Keimwachstum
1	XLIV	warme Phobrollösung	—
2	XLV	„ „	—
3	LI	kalte „	—

Versuch XIII.

Mit Wurzelbacillus infizierte Pinzette 2 Min. in 0,5-proz. Phobrollösung.

			Keimwachstum
1	LXVII		—
2	LXVIII		—
3	LXXII	immer kalte Phobrollösung	—
4	LXXIII		—
5	LXXVI		—
6	LXXVII		—

Innerhalb 2 Minuten waren also die Wurzelbacillen an den infizierten Pinzetten mit Sicherheit abgetötet.

Eine weitere Versuchsreihe mit künstlich infizierten Handschuhen machte ich mit Bacterium subtilis, ebenfalls ein Keim, welcher durch die Eigenschaft außerordentlich resistente Sporen zu bilden, ausgezeichnet ist. Der Vorgang bei der Untersuchung war derselbe, wie er beim Wurzelbacillus beschrieben ist.

Versuch XIV.

Mit Bact. subtilis infizierte Handschuhe 3 Min. lang mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

			Keimwachstum	
			vorher	nachher
1	LXXX	warme Phobrollösung	+	— — —
2	LXXXI	„ „	+	— — —
3	LXXXIV	„ „	+	+ — —
4	LXXXV	kalte „	+	— — —
5	XC	warme „	+	+ — —
6	XCI	„ „	+	— — —

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch XV.
Mit Bact. subtilis infizierte Handschuhe 2 Min. lang mit 0,5-proz. Phobrollösung gebürstet.

		Keimwachstum	
		vorher	nachher
1	LXXXII kalte Phobrollösung	+	— — —
2	LXXXIII „ „	+	+ — —
3	LXXXVI warme „	+	— — —
4	XCII kalte „	+	— — —
5	XCIII „ „	+	+ — —

Auch hier war der Erfolg also ein außerordentlich zufriedenstellender, da sowohl bei der 2 Minuten wie 3 Minuten dauernden Desinfektion kein einziger Mißerfolg zu verzeichnen war und nur je 2mal ein zweifelhaftes Resultat gefunden wurde.

Nun konnte ich meinen Versuchen noch folgende anreihen. Ich legte die mit Bacterium subtilis infizierten Tupfer, welche zum Einreiben der Keime benutzt waren, verschieden lang in 0,5-proz. Phobrollösung, um festzustellen, inwiefern letztere auch für die Desinfektion von Verbandstoffen etc. dienlich sein könnte.

Es kam mir bei diesen Versuchen aber die Schwierigkeit, wie das zur Desinfektion benutzte, dem Tupfer noch anhaftende Phobrol zu entfernen sei. Es blieb mir nichts anderes übrig, als dies ähnlich wie bei den Händen durch Spülung mit sterilem Wasser zu tun und den Tupfer in einem sterilen Reagensröhrchen innerhalb 2 Stunden mehrere Male (5—10mal) mit sterilem Wasser zu übergießen. Schließlich wurde dann wieder der Tupfer in sterile Bouillon geworfen.

Versuch XVI. Mit Bact. subtilis infizierter Tupfer, $^1/_2$ Std. in 0,5-proz. Phobrollösung.

		Keimwachstum
1	LXXXIX	+
2	XCVI	—
3	CII	—

Versuch XVII. Mit Bact. subtilis infizierter Tupfer, $^1/_4$ Std. in 0,5-proz. Phobrollösung.

		Keimwachstum
1	LXXXVII	+
2	LXXXVIII	+
3	XCIV	—
4	XCV	—
5	CIII	—
6	CIV	—

Bacterium subtilis wird also unter gewissen Bedingungen an infiziertem Verbandmaterial innerhalb $^1/_2$ Stunde durch 0,5-proz. Phobrollössung abgetötet.

Es schien mir wünschenswert, denselben Versuch mit einem anderen Keim zu wiederholen, und sehr geeignet dazu mußte der uns leider ab und zu belästigende und sehr schwierig zu überwindende Bacillus pyocyaneus sein. Ich ging dabei in derselben Weise vor, wie mit dem Bacterium subtilis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch XVIII. Mit Bac. pyocyaneus infizierter Tupfer, $^1/_2$ Std. in 0,5-proz. Phobrollösung.

		Keimwachstum
1	CV	+
2	CVIII	+
3	CIX	+
4	CX	+
5	CXI	—
6	CXII	+

Versuch XIX. Mit Bac. pyocyaneus infizierter Tupfer, $^1/_4$ Std. in 0,5-proz. Phobrollösung.

		Keimwachstum
1	CVI	+
2	CVII	+
3	CXIII	+

Der Erfolg ist nicht besonders günstig zu nennen. Es gelang nicht, innerhalb einer halben Stunde den Pyocyaneus unter den vorliegenden Verhältnissen an dem Verbandmaterial abzutöten.

Versuch XX.

Mit Pyocyaneus infizierte Tupfer. 1 Stunde in 0,5-proz. Phobrollösung

		Keimwachstum
1	CXIV	+
2	CXV	+
3	CXVI	+
4	CXVII	+
5	CXVIII	+
6	CXIX	+

Versuch XXI.

Dasselbe, 3 Stunden in 0,5-proz. Phobrollösung

		Keimwachstum
1	CXXIX	—
2	CXXX	—
3	CXXXI	-

Versuch XXII.

Dasselbe, 4 Stunden in 0,5-proz. Phobrollösung

		Keimwachstum
1	CXX	—
2	CXXI	—
3	CXXIV	—
4	CXXV	—
5	CXXVI	—
6	CXXVII	—

Versuch XXIII.

Dasselbe, 5 Stunden in 0,5-proz. Phobrollösung

		Keimwachstum
1	CXXII	—
2	CXXIII	—
3	CXXVIII	—

Hieraus geht hervor, daß die Tupfer nach 3-stündiger Einwirkung sicher steril sind.

Wenn wir jetzt zu den anderen für die Praxis wichtigen Punkten in der Verwendung des Phobrols übergehen, müssen wir wohl hauptsächlich die folgenden ins Auge fassen:

Der Geruch des Phobrols (es ist von der Fabrik künstlich parfümiert) ist ein recht guter. Nicht eindringlich oder reizend, ist er typisch genug, um daran die Lösung für jedermann und jeden Laien zu charakterisieren und nötigenfalls auch üble Dünste zu überstimmen. Er bleibt den Gebrauchsgegenständen und Körperteilen nur sehr kurze Zeit anhaften.

Phobrol greift Metalle nicht an. Ich habe vernickelte Instrumente 24 Stunden lang in 0,5-proz. Lösung liegen lassen, ohne daß dieselben schwarz wurden oder in anderer Weise dadurch litten.

Es macht keine Flecke in Kleider und Wäsche. Ich habe mit der Lösung in Berührung gekommene Handtücher und Aerztemäntel zeichnen lassen und sie kontrolliert, als sie aus der Wäsche kamen. Ich konnte daran keine Flecken oder sonstige Schädigungen infolge der Berührung mit Phobrol feststellen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es greift die Hände nicht an. In der ganzen Zeit, die meine Versuche dauerten, habe ich nichts von besonderen Reizzuständen oder Ekzemen der Hände bemerkt. Auch ist es in der Verwendung absolut schmerzlos, sogar beim Bürsten der Hände und auch an zur Operation vorbereiteten äußeren Genitalien der Patienten.

Was die Giftigkeit des Phobrols betrifft, verweise ich nach dem darüber Gesagten im ersten Teil dieses Aufsatzes (Bierast, Zahn).

Phobrol brennt nicht und bietet keine Explosionsgefahr.

Die Originalverpackung ist nicht nur sehr nett zu nennen, sondern die charakteristische Form der Flaschen gibt die nötige Sicherheit, daß Verwechselungen mit anderen Flüssigkeiten bei einiger Aufmerksamkeit vermieden werden können.

Die flüssige Form des Mittels hat für den klinischen Gebrauch sicher gewisse Vorteile; die Lösung geht dadurch schneller und sicherer. Die aus Flüssigkeiten herzustellenden Desinfizientien werden vom Pflegepersonal vor den aus Pastillen zu bereitenden (Sublimat) bevorzugt.

Es entsteht eine milchig-weiße Flüssigkeit, welche nicht leicht mit anderen zu verwechseln ist: sie hat eine wäßrige Konsistenz und macht nicht glatt und kleberig.

Was den Preis betrifft, so ist das Phobrol billiger als Solveol und Lysoform. Wenn ich den Kostenpreis für 1 Ltr. Desinfektionsflüssigkeit in der „empfohlenen Konzentration" nach dem Preis von 1000 g der konzentrierten Lösung in Originalpackung berechne, stellen sich die Kosten für den Privatgebrauch, wie folgt:

Solveol	2-proz.	Lösung	(1000 g	=	5,00	Mark)	pro	Liter	10	Pfennig
Lysoform	2- „	„	„	„ =	3.50	„	„	„	7,0	„
Phobrol	0,5- „	„	„	„ =	12,00	„	„	„	6	„
Lysol	2- „	„	„	„ =	2,50	„	„	„	5,0	„
Karbolsäure	1- „	„	„	„ =	4,45	„	„	„	4,45	„
Sublimat	1-prom.	„	100 Pastillen		2,75	„	„	„	2,75	„

Die Lösung des Phobrols in Alkohol kommt wegen des hohen Preises für die Praxis nicht in Betracht.

Ich komme also zu dem Schluß, daß das Phobrol allen Anforderungen eines modernen Desinfektionsmittels in jeder Weise entspricht und in der Gesamtheit seiner Vorzüge alle bisherigen, mit denen es in Konkurrenz tritt, übertrifft.

Literatur.

1) Fraenkel, C., Die desinfizierenden Eigenschaften der Kresole, ein Beitrag zur Desinfektionsfrage. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 521.)
2) Laubenheimer, K., Phenole und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Berlin-Wien (Urban & Schwarzenberg) 1909.
3) Koch, Robert, Ueber Desinfektion. (Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 1. 1881. p. 234.)
4) Schill u. Fischer, Ueber die Desinfektion des Auswurfs von Phthisikern. (Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 2. 1888.)
5) Roepke, Zur Beseitigung und Desinfektion des Sputums. (Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1903. No. 5.)
6) Bofinger, Zur Desinfektion tuberkulösen Auswurfs. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 20. 1904. p. 114.)
7) Gerlach, Ueber Lysol. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. p. 167.)
8) Spengler, Untersuchungen über Desinfektion tuberkulösen Auswurfs. (München. med. Wochenschr. 1891. No. 45.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

9) Buttersack, Beiträge zur Desinfektionslehre und zur Kenntnis der Kresole. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 8. 1893. p. 357.)
10) Zahn, Versuche mit Phobrol (Chlormetakresol). (Med. Klinik. 1912. p. 1913.)
11) Paul u. Sarwey, Experimentaluntersuchungen über Händedesinfektion. (München. med. Wochenschr. 1899. p. 1633, 1725; 1900. p. 934, 968, 1006, 1038, 1075; 1901. p. 449, 1107.)
12) Fürbringer, Untersuchungen und Vorschriften für die Desinfektion der Hände des Arztes. Wiesbaden (Bergmann) 1888. (Dtsche med. Wochenschr. 1889. No. 2 u. 48; 1895. No. 8; 1899. No. 49.)

Nachdruck verboten.

Neues zur Technik der Sporen- und Gonokokkenfärbung, zugleich Mitteilungen über milzbrandähnliche und wandernde Erdbacillen.

[Aus dem Hygienischen Institut in Kiel (Direktor: Geheimrat Dr. B. Fischer).]

Von Privatdozent Dr. med. **Ludwig Bitter.**

Mit 1 Tafel.

Von den zahlreichen, im Laufe der Jahre angegebenen Sporenfärbungsmethoden war die nach Möller wohl die am meisten zuverlässige und daher verbreitetste. Dies Verfahren besteht in einer Modifikation der von Neisser bzw. Hauser (1) vorgeschlagenen Färbung mit konzentrierter Fuchsinlösung unter Erhitzen, nachfolgender Entfärbung mit Säure bzw. Alkohol und einer Gegenfärbung mit Methylenblau. Möller schickt dieser Färbung eine Beizung der Präparate mit konzentrierter Chlorzinkjodit- oder besser 5-proz. Chromsäurelösung voraus, um die Sporenmembran durch Mazeration für die Aufnahme des Farbstoffes empfänglicher zu machen. Das Möllersche Verfahren liefert — vorausgesetzt, daß ein überhaupt mit den heute bekannten Methoden färbbares Sporenmaterial vorliegt — bei manchen Bacillenarten meistens ohne weiteres, bei den weitaus meisten aber nur bei sehr sorgfältiger Ausführung durchweg gute Resultate. Immerhin kommt es auch beim exaktesten Arbeiten öfters einmal zu einem Mißerfolge. Zwei Punkte sind es besonders, die den befriedigenden positiven Ausfall der Färbung in Frage stellen: Die Zeit der Beizung und der Entfärbung. Die Dauer der Beizung muß für jede Bacillenart erst ausprobiert werden; sie schwankt zwischen 5 Sekunden und 10 Minuten. Im allgemeinen wird man allerdings nach meinen an umfangreichem Material gewonnenen Erfahrungen mit einer 5 Minuten währenden Chromsäurebehandlung das Richtige treffen, es also erreichen, daß einerseits die Spore bei der nachfolgenden Behandlung gefärbt wird, andererseits der Bacillenleib die Kontrastfarbe annimmt. Die größten Schwierigkeiten und häufigsten Mißerfolge bedingt die Entfärbung. Die um den Bruchteil einer Sekunde zulange einwirkende Säure kann die Schönheit und Deutlichkeit des Präparates vollkommen in Frage stellen. Schon lange verwende ich statt der von Möller vorgeschlagenen 5-proz. eine $2^1/_2$-proz. Schwefelsäure, um diese Gefahr möglichst auszuschalten; leider auch nicht immer mit Erfolg!

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Außer den beiden genannten Schwächen zeigt die Möllersche Methode noch die unwillkommene Eigenschaft, daß bei vielen Mikroorganismen, besonders auch beim Milzbrand und den Anaërobiern, bei schön gelungener Sporenfärbung die Kontrastfärbung oft nur recht schwach ist und der Bacillenleib unverhältnismäßig dünn erscheint. Wir werden weiter unten sehen, daß die Fähigkeit des Bacillus, Farbe aufzunehmen, mit dem zunehmenden Alter der Kultur und der mehr oder weniger vollendeten Reife der Sporen zusammenhängt, ein Umstand, auf den neuerdings auch Waldmann (2) in einer noch öfter zu erwähnenden Arbeit hingewiesen hat.

Bei meinen Sporenfärbungsversuchen machte ich schon vor mehreren Jahren die Beobachtung, daß sich reifes Milzbrandsporenmaterial, das durch Züchtung in stark verdünnter Bouillon (1 Teil Bouillon, 4 Teile physiologische Kochsalzlösung) bei Brüttemperatur gewonnen und zwecks gefahrloser Verarbeitung in Kursen und zur Konservierung mit 4 Proz. Formalin versetzt war, auch ohne Vorbehandlung mit Chromsäure nach Möller leicht färbte. Die nicht mit Formalin versetzten Sporen leisteten dagegen dem Eindringen des Karbolfuchsins ohne vorherige Chromsäurebehandlung trotz kräftigster Erhitzung Widerstand. Objektträgerausstriche von sporenhaltigen nicht formalinisierten Kulturen verschiedenster Mikroorganismen konnten aber auch durch wenigstens 10 Minuten lange Einwirkung von 10-proz. bis reiner Formalinlösung bei nachfolgender Färbung zur Annahme einer schönen Sporenfärbung gebracht werden. Das Formalin ist demnach imstande, die Aufnahmefähigkeit der Sporen für Farbe günstig zu beeinflussen. Weiterhin habe ich feststellen können, daß auch bei der nachfolgenden Behandlung mit Säure die Farbe von den Sporen nach Formalinbehandlung nicht so leicht wieder abgegeben wird, wie nach der Chromsäurebeizung, ein Umstand, der wegen der oben erwähnten Gefährlichkeit der Entfärbung sehr freudig zu begrüßen ist. Außerdem ist schon die Anwendung des unverdünnten vorrätigen Formalins bei Ausstrichpräparaten in einer Zeitdauer von mindestens 10 Minuten oder unbeschadet der Wirkung über diese Zeit hinaus bis zu Stunden viel einfacher und bequemer als der Gebrauch der 5-proz. Chromsäure. Am einfachsten aber ist jedenfalls die Verarbeitung von in 4-proz. Formalin konserviertem Material.

Trotz dieser Vereinfachung und Verbesserung liefert die Möllersche Methode nicht unter allen Umständen und besonders nicht, von der Hand des Ungeübten angewendet, gute Resultate. Es ergab sich nun von selbst die Frage, ob man die gefährliche Entfärbung mit Schwefelsäure oder Salzsäurealkohol nicht ganz fortlassen und dafür von dem von Ernst (3) und M. Neisser (4) bei ihren Körnchenfärbungsmethoden angewendeten Prinzip der „Verdrängung", oder, wie Unna (5) es nennt, „Differenzierung durch partielle Umfärbung", Gebrauch machen könnte. Wirtz (6) hat bei der von ihm vorgeschlagenen „einfachen Art der Sporenfärbung" auch von diesem Prinzip Gebrauch gemacht. Er färbte ohne Vorbehandlung mit 5-proz. Malachitgrünlösung unter Erhitzen vor und erreichte eine Kontrastfarbe durch nachträgliches ganz kurzes Einwirkenlassen einer 5fach verdünnten Karbolfuchsinlösung. Von den Sporenträgern, zu deren Färbung er dies Verfahren benutzte, nennt er eigentlich nur den Tetanusbacillus. Es ist sehr leicht zu verstehen, daß er bei den leicht färbbaren Sporen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dieses Bacillus auf die angegebene Weise recht gute Erfolge erzielte; im allgemeinen bewährt sich die Methode nicht.

Von vornherein war anzunehmen, daß ein so kräftig färbender Stoff, wie das Ziehlsche Karbolfuchsin, sich schwerlich durch einen anderen Farbstoff aus den Bacillenleibern einfach verdrängen lassen würde, und diesbezügliche eingehende Versuche bestätigten diese Annahme. Von den üblichen kräftig färbenden Lösungen verhielten sich Anilinwasserfuchsin, Anilinwasser- und Karbolgentianaviolett in der oben genannten Hinsicht wie die Ziehlsche Lösung, ganz abgesehen davon, daß es mit den beiden letzten meistens gar nicht gelang, trotz Vorbehandlung und kräftigster Erhitzung, die Sporen zu färben. Bessere Erfolge schien die Anwendung von Löfflerblau zu versprechen, und zwar in doppelter Hinsicht. Einmal gelingt mit seiner Hilfe unter kräftiger Erhitzung bei vielen Sporenarten die Tinktion besonders der vorbehandelten Sporen verhältnismäßig leicht, und zweitens ist die Farbe des Bacillenleibes durch nachträgliche Einwirkung einer Kontrastfarbe, wie Fuchsin, Bismarckbraun und besonders Safranin, leicht zu verdrängen. Dieses Verhalten der Löfflerschen Farblösung ist übrigens schon lange bekannt; hat doch schon Ernst (3) bei seiner Methode zur Darstellung der von ihm eine Zeitlang als Sporen angesprochenen Körnchen in den Xerose-, Pseudodiphtherie- und Diphtheriebakterien in Verbindung mit Bismarckbraun davon Gebrauch gemacht!

Einige Sporenarten, z. B. Rauschbrand, Milzbrand, Heu- und Kartoffelbacillen u. a. m. werden aber durch Löfflerblau trotz Anwendung der größten Sorgfalt oft nicht oder nur unvollkommen gefärbt, und es lag daher der Gedanke nahe, durch Zusatz größerer Alkalimengen das Färbevermögen der Farblösungen zu steigern. Löfflerblau (30 ccm konzentrierte alkoholische Methylenblaulösung + 100 ccm 0,01-proz. KOH) enthält in 100 ccm ca. 0,0077 g KOH. Es stellte sich heraus, daß zur Färbung aller Sporenarten bei vorhergehender Formalinisierung eine Lösung sich eignete, die etwa den doppelten Gehalt an KOH, also 0,015 in 100 ccm aufwies.

Als besonders wirksam zur Kontrastfärbung hat sich mir eine Safraninlösung erwiesen, die von einer konzentrierten alkoholischen durch Verdünnung von 1 Teil mit 4 Teilen Wasser hergestellt wurde. Auch Bismarckbraun (1 Teil einer gesättigten Lösung in Wasser und Glyzerin āā + 2 Teile Wasser) gibt gute Resultate, wenn auch bei manchem Sporenmaterial der Bacillenleib damit sich nur blaß färbt. Fuchsin, auch in dünnen Lösungen, scheint mir weniger empfehlenswert, da durch zu lange Einwirkung dieser Lösung leicht eine nachträgliche Rotfärbung der blau sein sollenden Sporen erzielt wird, ein Uebelstand, der bei der Verwendung der erst genannten Farblösungen nicht zu fürchten ist.

Auf die vorgeschlagene Weise gefärbte sporenhaltige Ausstriche zeichnen sich neben der außerordentlich kräftigen und deutlichen Tinktion der Sporen auch durch eine hervorragend schöne Färbung des Bacillenleibes aus, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß dieser durch die mit der ersten Farblösung einwirkende Kalilauge quillt und dadurch für die Aufnahme von Farben überhaupt günstig beeinflußt wird. Bei der Möllerschen Methode bewirkt die doppelte Einwirkung von Säure wohl gerade das Gegenteil.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Meine Färbetechnik gestaltete sich also, wie folgt:

1. Vorbehandlung des unfixierten Objektträgerausstriches 10 Minuten lang mit Formalin (fällt weg, wenn das Sporenmaterial in einer 4—5-proz. Formalinlösung, in der es jahrelang unverändert haltbar ist, aufbewahrt wurde; in diesem Falle muß jedoch in der Flamme fixiert werden).

2. Kräftiges Abspülen in fließendem Wasser und Trocknen.

3. Färbung mit der alkalischen Methylenblaulösung unter mehrmaligem kräftigen Aufkochenlassen 3 Minuten lang.

4. Abspülen in fließendem Wasser und Trocknen.

5. Nachfärbung mit Safranin oder Bismarckbraun 3—5 Minuten.

6. Abspülen in Wasser und Trocknen.

In diesem Stadium meiner Versuche kam mir ein Referat in „Mercks Jahresbericht" für 1911 über eine Arbeit O. Waldmanns „Eine einfache Methode der Sporenfärbung" (2) zu Gesicht. Die Kenntnis der Arbeit selbst war mir, weil sie in der mir nicht regelmäßig zugänglichen „Berliner tierärztlichen Wochenschrift" erschienen war, entgangen. Die Färbevorschrift Waldmanns, der mir inzwischen in liebenswürdigster Weise einen Separatabdruck seiner Arbeit zur Verfügung gestellt hat, lautet folgendermaßen:

„Zu einer 0,2-proz. wässerigen Methylenblaulösung setzt man Kalilauge bis zu einem Prozentsatz von 0,01. (Ich selbst stellte mir die Lösung stets frisch her, indem ich 1 ccm einer 2-proz. wässerigen Methylenblaulösung im Reagenzglase mit 9 ccm Aq. dest. verdünnte, dazu 0,2—0,3 ccm oder 5—10 Tropfen einer 0,5-proz. Kalilauge zusetzte.) Der Alkaligehalt ist somit bedeutend stärker wie der von Löfflerblau. Sodann folgt:

1. 1—2 Minuten langes Erhitzen resp. Aufkochen des mit dieser Lösung schwappend bedeckten Präparates (Objektträgerausstrich).

2. Gründliches Abspülen im kalten Wasserstrahl oder eventuell kurzes Erwärmen unter Wasser; schwaches Nachfärben mit verdünntem Karbolfuchsin."

Waldmann war also schon früher zu einer ähnlichen Alkalikonzentration der Methylenblaulösung zum Zwecke der Sporenfärbung gekommen wie ich. Er verwendet aber eine wässerige Lösung, die er sich in etwas umständlicher Weise aus einer 2-proz. wässerigen Stammlösung stets frisch herstellt. Empfehlenswerter und einfacher scheint mir doch die Bereitung des alkalischen Farbgemisches aus einer gesättigten alkoholischen Methylenblaulösung, die in jedem bakteriologischen Laboratorium vorrätig sein dürfte, durch Verdünnung von 1 Teil mit 4 Teilen Wasser und Zusatz von 0,3 ccm der 0,5-proz. KOH. Eine solche alkoholische Lösung wird außerdem durch längeres Aufbewahren weniger verändert wie die Waldmannsche. Die von diesem vorgeschlagene jedesmalige frische Herstellung seiner Lösung ist nämlich wohl angebracht, da alte Lösungen leicht eine zu intensive Färbung der Präparate bewirken, worunter einmal die Schönheit und in etwas auch die Deutlichkeit der Sporenfärbung leidet und es außerdem der Kontrastfarbe nicht in so kurzer Zeit gelingt, das Blau völlig aus dem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bacillenleib zu verdrängen (Entfärben durch Erwärmung unter Wasser nach Waldmann). Beim Gebrauch meiner Mischung braucht man in dieser Beziehung nicht ängstlich zu sein und kommt immer ohne besondere Entfärbung aus. Man kann unbesorgt eine selbst Wochen alte Lösung benutzen, wenn man die Safraninlösung, bei der eine nachträgliche Ueberfärbung der Spore ja nicht zu befürchten ist, etwas länger einwirken läßt. Das Alter der verwendeten KOH scheint mir im Gegensatz zu Waldmanns Ansicht gar keine Rolle zu spielen; selbst eine vor Monaten angefertigte, in der sich Schimmelpilze in reichlicher Weise angesiedelt hatten, war zur Bereitung der Farbflüssigkeit noch vorzüglich geeignet.

Zur Nachfärbung benutzt Waldmann verdünntes Karbolfuchsin, dessen Verwendung aus dem oben angeführten Grunde nicht besonders ratsam ist.

Bei fortgesetzten Versuchen hat sich mir eine Ammoniakmethylenblaulösung noch besser bewährt. Eine solche wird in der gleichen Weise aus der alkoholischen Stammlösung bereitet, wie das Kalilaugenfarbgemisch, nur setzt man statt der KOH 3—4 Proz. reines Ammoniak hinzu. Es empfiehlt sich, den Ammoniakzusatz zu der konzentrierten Farblösung zu machen und erst hernach mit Wasser zu verdünnen. Dieses Farbgemisch ist nach meinen bisherigen Erfahrungen unbegrenzt lange haltbar und büßt, wenn das Aufbewahrungsgefäß nur einigermaßen verschlossen ist, von seiner Färbekraft nichts ein. Die Färbung der Sporen schien mir fernerhin nach seinem Gebrauch schöner und leuchtender zu sein, wie nach Anwendung der KOH-Farblösung, so daß ich ersteres im allgemeinen entschieden vorziehe.

Will man lieber rote Sporen und blaue Bacillen haben, wie bei der Möllerschen Methode, so kann man die Farbstoffe auch umgekehrt verwenden, d. h. mit alkalischer Safraninlösung unter Erhitzen vor- und mit Methylenblau nachfärben. Bierbaum (2), der das Verfahren Waldmanns nachprüfte, hat auf diese Weise gute Resultate erzielt. Im allgemeinen scheinen mir die blauen Sporen im roten Stäbchen sich besser abzuheben und außerdem bei der von mir angegebenen Färbeweise Mißerfolge durch mangelhafte Färbung der Sporen weit seltener zu sein wie bei der umgekehrten Färbung.

Wie Waldmann in seiner Arbeit mitteilt, erstreckten sich seine Färbeversuche auf sporentragende Kulturen von Milzbrand, Rauschbrand, Tetanus, malignem Oedem, ferner auf „sporenhaltige Ausstriche von toten Mäusen usw.“. Es erscheint mir wohl erklärlich, daß er bei diesem Material ohne irgendwelche Vorbehandlung gute Resultate mit seiner Methode erzielt hat. Viele Stämme von Milzbrand, Tetanus und malignes Oedem durchweg erwiesen sich auch bei meinen Untersuchungen als der Vorbehandlung nicht unbedingt bedürftig, besonders wenn man, wie Waldmann es tut, das Erhitzen der Präparate auf 1—2 Minuten ausdehnt. Hierdurch wird allerdings die an sich schon bestehende Gefahr des Springens der Objektträger erheblich gesteigert und das Entstehen von häßlichen Niederschlägen durch die ganze oder teilweise Eintrocknung der Farblösung herbeigeführt. Der von mir verwendete Rauschbrandstamm zeigte sich, was die Aufnahme der Farbe durch die Sporen anbetraf, widerspenstiger, nahm aber immerhin bei sorgfältiger und langer Erhitzung meistens ganz gute Sporenfärbung an. Nicht oder nur unvollkommen ohne weiteres gelungen ist mir dagegen beispiels-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

weise die Färbung der Heu- und Kartoffelbacillensporen, ferner der Sporen des wurzelförmigen und hirnwindungsartigen Erdbacillus. Ueberall habe ich aber durch Vorbehandlung des Sporenmaterials bzw. der fertigen Ausstriche mit Formalin gute Erfolge gehabt, und ich kann diese mithin bei einem Material, dessen Aufnahmefähigkeit für Farbe von vornherein nicht bekannt ist, in jedem Falle nur dringend anraten.

Alles bisher Gesagte bezieht sich aber nur auf reifes Sporenmaterial; denn nur solches ist nach den heute bekannten Methoden überhaupt sicher durch Doppelfärbung darzustellen. Wohl jedem, der häufiger Sporen färbt, ist es schon vorgekommen, daß in scheinbar sporenreichen Kulturausstrichen von Milzbrand, Heubacillen usw. die Sporen, wenigstens soweit sie noch in den Stäbchen lagen, trotz aller angewandten Mühe gar nicht oder nur unvollkommen gefärbt wurden.

Untersucht man diese Kulturen dann im hängenden Tropfen, so wird man regelmäßig den Eindruck gewinnen, daß die Sporen noch nicht die gewöhnliche Größe erreicht haben, sehr oft auch nicht die übliche Gestalt besitzen, daß sie manchmal eine schräge Stellung im Stäbchen einnehmen, oder daß sie sogar noch nichts Einheitliches darstellen, vielmehr aus meistens zwei stärker lichtbrechenden Elementen mit dunklerem Zentrum bestehen. Alle freien Sporen einer solchen Kultur, die für Größe und Gestalt der noch eingeschlossenen außerordentlich gut als Vergleichsobjekt dienen, färben sich tadellos, ebenso die in den Stäbchen liegenden, die mit den freien an Gestalt und Größe völlig übereinstimmen. Waldmann hat beim Milzbrandbacillus diese Erfahrung der Nichtfärbbarkeit der Sporen ebenfalls gemacht und führt dieses Verhalten sehr richtig auf die nicht vollkommene Ausbildung der Sporen zurück. Er ist geneigt anzunehmen, daß den unreifen Sporen das Vermögen fehlt, die Farbe bei Einwirkung der Kontrastfarbe festzuhalten, trifft damit aber sicher nicht das Richtige. Wenn es sich nämlich so verhielte, so müßten die unfertigen Sporen in einem Präparate, das man nach Einwirkung der ersten Farbe, ohne es mit Wasser abzuspülen, untersuchte, zweifellos gefärbt erscheinen, und das ist keineswegs der Fall!

Läßt man die Kulturen mit den nicht oder nur undeutlich färberisch darstellbaren Sporen, wie das auch Waldmann beim Milzbrandbacillus getan hat, nur genügend alt werden, so erhält man sicher Material, in dem sich alle Sporen verhältnismäßig leicht färben. Man muß sich aber hüten, zu alte Kulturen heranzuziehen, da mit dem zunehmenden Alter, wie schon oben erwähnt, die Fähigkeit der Stäbchen, die Kontrastfarbe anzunehmen, abnimmt, des weiteren die Stäbchenreste oft sehr bald nach der Reifung der Sporen zugrunde gehen, und man daher keine schönen Präparate erhält. Um letztgenanntem Mißstande zu begegnen, ist die Konservierung von gutem Sporenmaterial in 4-proz. Formalin außerordentlich gut geeignet.

Es erscheint mir nach dem Angeführten nicht überflüssig, einiges über die Erzielung von gut färbbarem Sporenmaterial der am meisten bekannten und charakteristischen Sporenträger mitzuteilen.

1) Die anaëroben Bacillen des Tetanus, Rauschbrandes, maligen Oedems, der Wurstvergiftung und der Buttersäuregärung hält man in mit Paraffinverschluß versehenen Traubenzuckeragarstichkulturen ca. 8 Tage bei Brüttemperatur mit Ausnahme des Bacillus botulinus, der bei 22° wachsen muß. Material

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von Anaërobenkulturplatten der genannten Bacillen nach Heim bzw. Lentz eignet sich unter gleichen Temperaturbedingungen gehalten nach Verlauf etwas kürzerer Zeit zur Sporenfärbung am besten. Letzteres hat den Vorteil, daß man es mit 4-proz. Formalin abschwemmen und jahrelang unverändert aufbewahren kann.

2) Milzbrandbacillen läßt man, am besten nach vorhergehender Tierpassage, in mit 10 ccm verdünnter Bouillon (2 Teile + 8 Teile physiol. Kochsalzlösung) in dünner Schicht beschickten Erlenmeyerkölbchen, die mit Paraffinverschluß versehen sind, 7—8 Tage bei 37° sporulieren und konserviert das durch schöne Fäden ausgezeichnete Material durch Zusatz von 4-proz. Formalin. Ein luftdichter Verschluß der Kölbchen ist notwendig, um die Eindickung der Bouillon während des langen Aufenthaltes bei 37° zu verhindern, die die Sporulation ungünstig beeinflußt.

3) Wurzelförmiger und hirnwindungsartiger Erdbacillus sporulieren unter Bildung von typischen Fäden ebenfalls in verdünnter Bouillon am besten, ersterer bei 18—20°, letzterer bei 37° in ca. 8 Tagen. Die Zeit schwankt bei einzelnen Stämmen des Bacillus mycoides ungeheuer, manchmal vergehen Monate bis zur Reifung der Sporen.

4) Heubacillen züchtet man auf Agar bei Zimmertemperatur. Nach 2 Monaten ungefähr sind die Sporen zur Färbung am besten geeignet.

5) Kartoffelbacillen werden auf Kartoffeln bei 18—20° gehalten, wo sie nach ca. 6 Tagen das beste Stadium zur Sporenfärbung erreicht haben. Im ganzen ist es schwer, gutes Kartoffelbacillenmaterial zur Sporenfärbung zu erhalten, da die Sporen so außerordentlich leicht aus den Stäbchen ausfallen.

6) Der wandernde Erdbacillus bildet bei Zimmertemperatur auf Kartoffeln in ca. 6 Tagen die prachtvollsten Köpfchensporen. Das Wachstum der Kultur ist makroskopisch kaum wahrzunehmen!

Der letztgenannte Erdbacillus ist trotz seiner großen Häufigkeit und der fast konstanten Regelmäßigkeit, mit der er in von uns angelegten Erdaussaaten von hiesiger Erde zu finden war, meines Wissens in der Literatur nur dreimal erwähnt. Von diesen drei Angaben möchte ich zunächst die wörtlich anführen, die B. Fischer in seiner „Anleitung zu hygienischen Untersuchungen" (7) macht. Sie gibt in Kürze ein Bild der wesentlichsten Eigenschaften des Wanderers. „Wanderbacillus: Makroskopisch graue flache Tröpfchen von zahlreichen kleineren umgeben; bei schwacher Vergrößerung Ausgangskolonieen mit kringelartigen oder spiraligen Ausläufern, sowie von zahlreichen kleineren verschieden großen und verschieden gestalteten, meist kringelartigen Tochterkolonieen umgeben, die offenbar durch Fortwandern der Bacillen über den Nährboden hin entstanden sind. Im Abklatsch Stäbchen schmäler als beim Wurzel-, Heu- und Hirnwindungsbacillus mit abgerundeten Enden in parallelen Zügen und Windungen; im hängenden Tropfen lebhaft beweglich; Köpfchensporen."

Der Japaner Muto (8) berichtete im Jahre 1904 über einen aus seinem Speichel isolierten „eigentümlichen Bacillus, welcher sich schneckenartig bewegende Kolonieen bildet". Kitasato, in dessen Institut die diesbezüglichen Untersuchungen gemacht wurden, nannte diesen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroorganismus Bacillus helixoides. Muto beschreibt drei verschiedene Arten von Oberflächenkolonieen, die der Bacillus auf Plattenkulturen bildet, und bezeichnet sie als schneckenartige, rankenförmige und wolkenartige Kolonieen. Die beigefügten Photogramme der Kolonieen zeigen in ihrem Aussehen viel Aehnlichkeit mit denen des von Reiner Müller (9) kurz beschriebenen Wanderbacillus, desselben, den B. Fischer in seinem Buche anführt. Einige Mikrophotogramme dieser Kolonieen, von Reiner Müller selbst hergestellt, sind zum Schlusse dieser Arbeit beigefügt (Fig. 1—3). Einige der mitgeteilten morphologischen und biologischen Eigenschaften des Helixoides lassen es mir aber zweifelhaft erscheinen, ob es sich in beiden Fällen um genau denselben Mikroorganismus handelt. Mutos Kolonieen sollen nach seiner Beschreibung aus zwei verschieden gestalteten Stäbchensorten bestehen: die peripheren, sich bewegenden Kolonieen aus ziemlich langen, meist einzeln oder zu zweien und dreien, seltener in langen Fäden zusammenliegenden Stäbchen; die zentralen stillstehenden, aus nur etwa ein viertel so langen, in ihrer Form einer „länglichen Kugel" gleichenden. Sämtliche von mir abgeklatschten Wanderkolonieen zeigten gerade in der Hauptsache nur fadenförmig angeordnete Stäbchen, und wenn Größenunterschiede, wie übrigens bei allen anderen Erdbacillen auch, unter den einzelnen Stäbchen wohl bestanden, so habe ich doch eine so ausgesprochene Differenz zwischen den Bacillen des Zentrums und der Peripherie, wie sie Muto beschreibt, nicht konstatieren können. Während der Helixoides nach Muto auf Kartoffeln gelbbraune Kolonieen bildet, habe ich beim Wanderer, obwohl er, wie der Ausstrich zeigt, sehr gerne auf Kartoffeln wächst, keine Verfärbung, nicht einmal ein sichtbares Wachstum beobachten können. Helixoides soll, wenn auch nicht besonders üppig, bei Brüttemperatur wachsen, der Wanderer geht im Brutschrank, ohne Wachstum zu zeigen, sogar ziemlich schnell zugrunde. Auch im Verhalten des Helixoides in Bouillon zeigte sich ein Unterschied gegenüber unseren Wanderbacillusstämmen. Letztere trüben, wenn auch langsam, die Bouillon, wobei sich allerdings der von Muto für Helixoides beschriebene eigenartig schleimige Bodensatz nach einigen Tagen in mäßiger Weise, eigentlich aber nur in stärker verdünnter Bouillon, zeigt und auch das im ganzen schlechte Wachstum in Bouillon überhaupt beobachtet werden kann. Was die Sporenbildung anbetrifft, so spricht Muto die Ansicht aus, daß der Schneckenbacillus nicht sporuliere: „er wird durch Erwärmung bei 60° nach 15 Minuten abgetötet". Ob er noch weitere Untersuchungen über diese Frage angestellt hat, geht leider nicht aus seiner Arbeit hervor, sonst würde die Frage nach der Identität der beiden besprochenen Mikroorganismen vielleicht mit einem Schlage beantwortet sein. Der Wanderbacillus bildet, wie schon erwähnt, endständige Sporen (Fig. 4, Phot. v. G. Wagner), und zwar nicht nur, wie Reiner Müller berichtet hat, auf Kartoffeln, sondern auch bei genügendem Alter der Kultur (2—4 Monate), auf Agar und in Bouillon. Sporenhaltige Kartoffelkulturen sind nach 1-stündigem Aufenthalt bei 75° noch nicht abgetötet, sie gehen bei 80° in ca. $^3/_4$ Stunden zugrunde, die Siedehitze tötet sie in kürzester Zeit. Die Sporen verhalten sich also in dieser Hinsicht ähnlich wie die Botulinus-Sporen. Junge, nicht Sporen tragende Kulturen werden durch Einwirkung von Temperaturen in der Höhe von 60—70° in ca. 20—25 Minuten getötet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus den angeführten Verschiedenheiten scheint mir doch hervorzugehen, daß der von Muto beschriebene Mikroorganismus mit dem im hiesigen Institut seit Jahren in vielen Stämmen kultivierten nicht völlig identisch ist. Da sich außerdem entschieden darüber streiten läßt, ob der Vergleich unserer wandernden Bacillenkolonieen mit Schnecken auch nur häufiger annähernd das Richtige trifft, so dürfte es wohl nicht unangebracht sein, den Wanderbacillus einfach als Bacillus migrans zu bezeichnen.

Dieser Wanderbacillus zeigt das Bild der Köpfchensporen in besonders schöner Weise. Da nämlich die Verdickung des Stäbchens, das Köpfchen, so sehr groß und die Spore selbst verhältnismäßig klein ist, so kann man außerordentlich deutlich sehen, daß die Sporenbildung eine vollkommen endogene ist und nicht, wie man das eine Zeitlang beim Tetanusbacillus anzunehmen geneigt war, die freie Spore oben auf dem Stäbchen sitzt. Auch beim Tetanusbacillus kann man übrigens in mit Alkaliblau und Safranin gefärbten Präparaten deutlich um die blaue Spore herum einen feinen roten Ring von der Leibessubstanz des Bacillus wahrnehmen, eine Erscheinung, die ich in nach Möller gefärbten Ausstrichen nicht, jedenfalls nicht in der Deutlichkeit beobachten konnte.

Der hirnwindungsartige Erdbacillus, eine Abart des Kartoffelbacillus, der sich nach B. Fischer (7) auf Gelatineplatten meistens makroskopisch grauweiß, trocken, rundlich, mit leicht gekerbtem Rand und spät das Kulturmedium verflüssigend präsentiert, der bei schwacher Vergrößerung an die Oberfläche eines Gehirns erinnert, im Abklatsch große lange Stäbchen mit abgerundeten Ecken, in parallelen Zügen und Windungen angeordnet, zeigt, schwach beweglich ist und mittelständige Sporen bildet, ist in mancher Hinsicht interessant. Abgesehen von seinem konstanten Vorkommen in den oberen Erdschichten und dem charakteristischen Aussehen seiner Kolonieen auf Gelatine bei schwacher Vergrößerung (Fig. 5 und 6, Phot. von R. Müller) erlangt er gelegentlich dadurch große praktische Bedeutung, daß er bei der Untersuchung von auf Infektionserreger zu prüfendem Material zur Verwechselung mit Milzbranderregern führen kann.

Im Laufe der letzten 5 Jahre habe ich im hiesigen Untersuchungsamte dreimal diesen Mikroorganismus in auf Infektionserreger zu prüfenden Kulturen angetroffen. Zweimal waren die Kulturen aus Inhalt von milzbrandverdächtigen Pusteln, einmal von einem auf Meningokokken zu untersuchenden Lumbalpunktat angelegt. Das Aussehen einer Anzahl der auf Agarplatten in ca. 18 Stunden bei 37° gewachsenen Kolonieen war ganz danach angetan, auch den Geübten zu einer falschen Milzbranddiagnose zu veranlassen: flache, mattweiße, unregelmäßige, am Rande aufgelöste Kolonieen mit spitzen Vorsprüngen, die bei schwacher Vergrößerung besonders am Rande an aufgelöste Haarflechten erinnerten. Auch die von den Agarkolonien angelegten Gelatineschälchen- und -Stichkulturen waren solchen von Milzbrand zum Verwechseln ähnlich, und nur die schwache Beweglichkeit der sonst in ihrer Gestalt, Sporulation usw. mit dem Milzbrandbacillus im hängenden Tropfen gut übereinstimmenden Stäbchen, sowie ihre fehlende Tierpathogenität erbrachten zuerst den Beweis, daß es sich nicht um Milzbranderreger handelte. In Bouillon zeigte der Mikroorganismus von Anfang an ein dem Milzbrandbacillus gegenüber differentes Wachstum: neben dem aus zusammengeknäuelten Fäden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bestehenden Bodensatz ein mehr oder weniger zartes Häutchen an der Oberfläche. Außerdem trat im ganzen Röhrchen eine, wenn auch nur schwache, Trübung auf. Beim Fortzüchten der Ausgangskultur auf Agar und Gelatine verloren sich allerdings sehr rasch die zur Verwechselung mit Milzbrand Veranlassung gebenden Eigenschaften. Die Agarkulturen wuchsen saftiger, in den Gelatineschälchenaussaaten verschwand das für Milzbrand charakteristische Aussehen der Oberflächenkolonieen mehr und mehr und im Gelatinestich zeigte sich eine stärkere trichterförmige Verflüssigung, die oben mit einem Häutchen bedeckt war.

Wiederholt sind im Laufe der Jahre milzbrandähnliche Stäbchen beschrieben und auf ihre hohe Bedeutung für die Milzbranddiagnose ist vielfach hingewiesen worden, aber nirgendwo ist meines Wissens erwähnt, daß es sich dabei, wenigstens meistens, um einen im Boden konstant vorkommenden, wohlcharakterisierten Mikroorganismus handelt. Aus den Beschreibungen der meisten dieser milzbrandähnlichen Stäbchen, wie, um nur ein Beispiel anzuführen, des von Baumann (10) aus verdächtigem Brunnenwasser isolierten, kann man mit Sicherheit sagen, daß der besagte Erdbacillus vorliegt. Von den von Reichel auf der 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie demonstrierten milzbrandähnlichen Kolonieen ist die in Fig. 5 abgebildete[1]) unschwer als durch Hirnwindungsbacillen hervorgerufen zu erkennen.

Der Name „Hirnwindungsartiger Erdbacillus" stammt, wie mir Geh.-Rat B. Fischer mitteilte, von Koch. Es ist meines Erachtens nicht angängig, diesen Bacillus ohne weiteres mit dem Bacillus mesentericus und vulgatus zu identifizieren, wie Lehmann und Neumann in ihrem „Atlas und Grundriß der Bakteriologie" (Taf. III, Nr. 14 und 15) das offenbar tun. Abgesehen von dem charakteristischen Aussehen der Kolonieen auf Gelatine zeigt auch die Agar- und besonders die Kartoffelkultur, sowohl die bei 37° als auch die bei Zimmertemperatur gewachsene, ein anderes Aussehen wie die der Kartoffelbacillen. Wohl kommt es auch beim Hirnwindungsbacillus zur Bildung eines rötlichgelben Farbstoffes auf Kartoffeln, aber die den älteren Kartoffelbacillenkulturen eigene Faltung oder Netzzeichnung der Oberfläche fehlt völlig. In den chemischen Leistungen verhält er sich allerdings ganz wie Mesentericus, Vulgatus und Subtilis, immerhin nicht Grund genug zu der oben erwähnten Identifizierung. Ich möchte vielmehr vorschlagen, den Mikroorganismus als mit der Gruppe der Kartoffelbacillen verwandt zu bezeichnen, ihm aber weiterhin einen eigenen Namen, nämlich Bacillus gyroides zu geben.

Was nun weiterhin die von mir beschriebene Sporenfärbung anbetrifft, so muß bemerkt werden, daß die mit ihr gefärbten Präparate leider nicht besonders haltbar sind. In Kanadabalsam oder eingedicktes Zedernöl eingebettete zeigten nach einigen Monaten ein starkes Verblassen zunächst der Kontrastfarbe, dann aber auch der blauen Sporen, so daß sie nach einem halben Jahre ungefähr nicht mehr zu gebrauchen waren. Nicht eingebettete halten sich länger. Zeitangaben zu machen ist mir in dieser Hinsicht noch nicht möglich. Präparate, die zu mikrophotographischen Zwecken den konzentrierten Strah-

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 50. Beil. p. 93.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

len einer Bogenlampe ausgesetzt waren, hatten nach wenigen Minuten schon ihre schöne Färbung eingebüßt.

Will man Massenfärbungen zu Kurszwecken machen, so läßt man die Ausstrichpräparate nach der entsprechenden Vorbehandlung ohne vorhergehende Erhitzung in der KOH-Methylenblaulösung 24 Stunden im Brutschrank stehen, alsdann folgt Abspülen mit Wasser und Nachfärben mit Safranin. Man erhält auf diese Weise gute Präparate.

Es entsteht wohl von selbst die Frage, ob das Festhalten des einmal eingedrungenen alkalischen Farbstoffes bei nachträglicher Einwirkung der Kontrastfarbe nur eine spezifische Eigenschaft der Sporen ist, oder ob etwa einige Bakterien auch vermöge bestimmter in ihrer Leibessubstanz vorhandener chemischer Stoffe imstande sind, ein gleiches Verhalten zu zeigen. Ich habe in dieser Hinsicht zahlreiche Versuche angestellt und gefunden, daß alle nicht sporulierenden Bakterien mit Einschluß des Tuberkuloseerregers — falls sie nicht etwa tagelang vor der Färbung in konzentrierteren Formalinlösungen aufbewahrt sind — sich nach Einwirkung der beiden Farbstoffe als mit der Kontrastfarbe gefärbt erweisen. Immerhin gibt es Bakterien, die dem Eindringen der zweiten Farbe einen etwas größeren Widerstand entgegensetzen als die übrigen. Es sind das in erster Linie die Kugelbakterien und von diesen wieder die Gonokokken. Man erhält Präparate von hervorragender Schönheit und Deutlichkeit, wenn man dünne nach Art der Blutausstriche angefertigte Trippersekretausstriche zunächst mit der KOH-Methylenblaulösung 3 Minuten lang kalt färbt und nach voraufgegangener Spülung mit fließendem Wasser $^1/_2$ Minute mit einer Safraninlösung 1:5 nachbehandelt. Die tiefblauen Gonokokken in den roten völlig gefärbten Eiterkörperchen sind außerordentlich deutlich wahrzunehmen und leicht zu finden. Ich halte es für empfehlenswert, von dieser Doppelfärbung beim Aufsuchen der Gonokokken Gebrauch zu machen, um sich das Auffinden der letzteren zu erleichtern. Dagegen glaube ich nicht, daß die Färbung geeignet ist, in differentialdiagnostischer Beziehung gegenüber Staphylokokken einen wichtigen Dienst zu erweisen. Wenn nämlich auch die Staphylokokken im allgemeinen wohl leichter die Kontrastfarbe annehmen wie die Trippererreger, so können doch auch diese, besonders dann, wenn sie frei, also außerhalb des Eiterkörperchens, liegen, sich öfter einmal in der angegebenen Einwirkungszeit der Kontrastfarbe rot färben. Andererseits können auch auf oder in den Eiterkörperchen liegende Staphylokokken, ja sogar Stäbchen, besonders an dicken Stellen des Präparates, die erste Färbung behalten. Allerdings ist diese hellblaue Färbung gut von der schwarzblauen der Trippererreger zu unterscheiden. Erwähnen möchte ich noch, daß man auch bei einfacher Blaufärbung der Gonokokkenpräparate bei 2 Minuten langer Anwendung der KOH-Methylenblaulösung schönere Bilder erhält als beim Gebrauch der Löfflerschen. Das Protoplasma der Eiterkörperchen erscheint intensiver gefärbt, und die intracelluläre Lage der Semmelkokken ist dementsprechend deutlicher zu beobachten. —

Bei den Bacillen im engeren Sinne kann man zu einer Zeit, wo die Sporenbildung noch nicht beendet ist, ebenfalls eine größere Fähigkeit, den ersten Farbstoff festzuhalten, beobachten. Diese Fähigkeit ist aber niemals so weit entwickelt, daß es nicht gelänge, durch etwas

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:53 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

längere Einwirkung der Kontrastfarbe den Bacillenleib mit dieser zu färben. Mit zunehmender Reifung der Sporen verschwindet die Fähigkeit dann wieder.

Interessant ist es, daß sich die Babes-Ernstschen Körnchen in Diphtherie-, Pseudodiphtherie-, Xerosebakterien usw. mit der beschriebenen Sporenfärbungsmethode darstellen lassen, und zwar dauernd, d. h. auch noch in ganz alten Kulturen, bei denen die Neisser-Färbung oft versagt. Ob nicht aus diesem Verhalten der Körnchen die alte Ansicht, daß es sich bei dem Auftreten derselben um sporogene Gebilde handelt, neue Stützpunkte gewinnt, darauf möchte ich an dieser Stelle nicht weiter eingehen, hoffe aber demnächst nähere Mitteilungen zu dieser Frage machen zu können.

Zum Schlusse mag noch erwähnt werden, daß ich mit der von Hanzawa (11) angegebenen Sporenfärbungsmethode (Vorbehandlung der Präparate mit Jodjodkalium) nur bei ganz wenigen sich außerordentlich leicht färbenden Sporen (Tetanus) Erfolg gehabt habe, bei der großen Mehrzahl hat sie völlig versagt.

Literatur.

1) München. med. Wochenschr. 1887. No. 34.
2) Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1911. No. 15.
3) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. p. 30.
4) Ebenda. Bd. 24. p. 448.
5) Diese Zeitschr. Bd. 3. p. 94.
6) Ebenda. Bd. 46. p. 727.
7) 2. Aufl. Berlin 1912.
8) Diese Zeitschr. Bd. 37. p. 321.
9) München. med. Wochenschr. 1910. p. 886.
10) Hyg. Rundsch. 1905. p. 7.
11) Diese Zeitschr. Abt. II. Bd. 34. p. 172.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Wanderbacillus. Erdaussaat auf der Oberfläche von Gelatine. 3 Tage bei Zimmerwärme. Schneckenform. Vergr. 20:1. Durchfallendes Licht.

Fig. 2. Wanderbacillus auf der Oberfläche von gut getrocknetem Agar. Von einer aus einem Erdkörnchen entstandenen Kolonie sind Bacillen fortgewandert und unter Hinterlassung einer Spur zu immer größer werdenden wandernden Kolonieen herangewachsen. Vergr. 5:1. Auffallendes Licht.

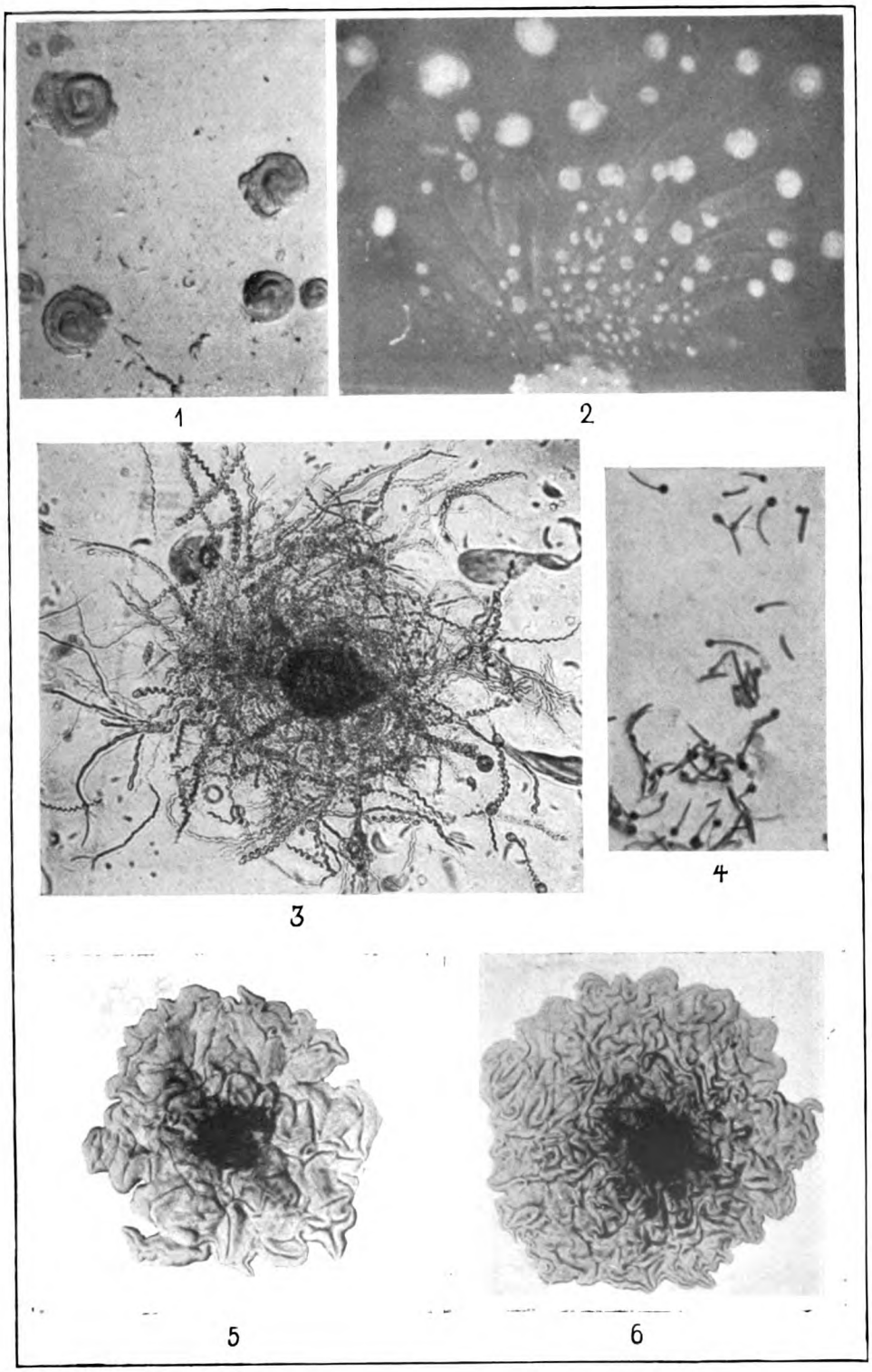
Fig. 3. Wanderbacillus in Gelatine. Tiefenkolonie einer Reinkultur. 3 Tage bei Zimmerwärme. Vergr. 50:1. Durchfallendes Licht.

Fig. 4. Wanderbacillus. Köpfchensporen von 6 Tage alter Kartoffelkultur. Vergr. 1000:1.

Fig. 5. Hirnwindungsartiger Erdbacillus. Erdaussaat auf Gelatine. 40 Stunden bei Zimmerwärme. Das Erdkörnchen bildet die schwarze Mitte der Kolonie. Vergr. 25:1. Durchfallendes Licht.

Fig. 6 wie Fig. 5. Kolonie mit zarteren Windungen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF ILLINOIS.

Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Ueber einen neuen Nährboden zur sehr raschen Entwicklung des Tuberkelbacillus.

[Pädiatrische Klinik der Kgl. Universität Rom
(Direktor: Prof. L. Concetti).]

Vorläufige Mitteilung.

Von **Guido Valletti.**

Als ich mich mit einigen Untersuchungen über die Tuberkulose beschäftigte, hatte ich Gelegenheit, mich zu überzeugen, wie schwer und langsam der Kochsche Bacillus sich auf den vielen, speziell für ihn hergerichteten Nährböden entwickelt. Dabei wunderte ich mich darüber, daß man noch nicht versucht hat, zu diesem Zwecke die Milch zu verwenden, die bekanntlich nicht nur ein ausgezeichneter Nährboden für die Entwicklung vieler Keime, sondern auch ein Medium ist, in welchem der Tuberkelbacillus seine Virulenz lange beibehält, was zahlreiche Beobachter nachgewiesen haben. Die Milch wird tatsächlich unter den verschiedenen Kulturböden für den Tuberkelbacillus nicht erwähnt, nicht einmal in den ausführlichsten Handbüchern der Bakteriologie, z. B. im Handbuch für pathogene Mikroorganismen von Kolle und Wassermann.

Beim Nachsuchen in der Literatur fand ich allerdings, daß Schmidt, Mühlheim und Klein eine gute Entwicklung des Tuberkelbacillus bei 37° C in sterilisierter Milch erhielten, aber nach 14 Tagen; auch Abbott spricht von einem aus Milch bestehenden Nährboden, dem er 1 Proz. Agar zusetzte. Weber teilt ebenfalls in Sommerfelds Handbuch der Milchkunde mit, daß er eine spärliche Entwicklung von Kulturen von Tuberkelbacillen auf der Oberfläche der Milch erhalten habe.

Bis jetzt war es mir aber unmöglich, von der Arbeit Abbotts direkt Einsicht zu nehmen; vielleicht hat sein Nährboden Aehnlichkeit mit dem von mir vorgeschlagenen. Trotzdem glaube ich — weil seine Untersuchungen in der bakteriologischen Praxis nicht verwertet werden, wie ja daraus hervorgeht, daß sie in den größten Handbüchern der Bakteriologie keine Erwähnung finden — folgern zu können, daß die von diesem Autor wie von den anderen bei der Kultur des Tuberkelbacillus in Nährboden mit Milch als Basis erhaltenen Resultate, namentlich hinsichtlich der raschen Entwicklung, nicht besser gewesen sind, als die in den anderen vorgeschlagenen Nährböden erhaltenen.

Wie bekannt, entwickelt sich der Tuberkelbacillus nicht nur nicht in den gewöhnlichen Nährmitteln (Agar, Bouillon, Gelatine), sondern zeigt eine sehr langsame Entwicklung, und zwar nur unter vorzüglichen Bedingungen, auch in den für ihn hergerichteten speziellen Substraten. In der vollständigen Arbeit werde ich die Frage der Kultivierbarkeit des Tuberkelbacillus zusammenfassen. Hier genügt es mir, daran zu erinnern, daß dieser Bacillus sich in den bis jetzt vorgeschlagenen Nährböden erst in 6, 12, ja 15 Tagen entwickelt. Nur im Hesseschen Nährboden tritt eine sehr rasche Entwicklung auch in weniger als

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

24 Stunden ein; Frugoni erhielt bei Versuchen, die er machte, um die Experimente der Gebrüder Lumière zu kontrollieren, eine verhältnismäßig raschere Entwicklung in speziellen Nährböden mit Stücken von Organen als Basis. Diese beiden Methoden sind jedoch in technischer Hinsicht komplizierter als die meinige, die eben durch ihre Einfachheit charakterisiert ist. Nach einer Reihe von Versuchen und vorläufigen Experimenten und nachdem ich die Milch in toto ausgeschlossen hatte, gelang es mir, einen Nährboden zu präparieren, der aus gewöhnlichem Agar (mit Bouillon und Chlornatrium ohne Glyzerin) besteht, mit Zusatz von 2 ccm Kuhmilchserum; letzteres erhielt ich durch Ansäuern mit wenigen Tropfen Essigsäure und Aufkochen aus der Milch.

Auf diesem Nährboden entwickelt sich der Kochsche Bacillus ziemlich üppig in ungefähr $1^1/_2$ Tagen, d. h. in einer Zeit, während welcher in den Kontrollkulturen auf Nährböden mit Glyzerin, Blutserum etc. nicht die geringste Entwicklung stattfindet.

Bis jetzt ist es mir nur gelungen, den Bacillus der Rindertuberkulose in diesem Nährboden zu züchten, während die wenigen Exemplare des Bacillus der menschlichen Tuberkulose mir nur eine unbedeutende, ja fast gar keine Entwicklung ergeben haben.

Alle von mir bis jetzt mit dem Rinderbacillus angelegten Kulturen lieferten in der angegebenen kurzen Zeit ein positives Resultat. Es scheint mir jedoch, daß die Entwicklung in diesem Nährboden bald zum Stillstand kommt, während schon in einem Zeitraum von 12—15 Stunden nach der Inokulierung Anzeichen von mäßiger Entwicklung der Patina vorhanden sind, welche die ihr eigentümlichen Merkmale erst nach $1^1/_2$ Tagen annimmt.

In diesen Kulturen entwickelt sich der Kochsche Bacillus mit einer Patina längs der Inokulationslinie, die ein faltiges, erhöhtes, trockenes Aussehen hat, sehr wenig anhaftet, leicht auseinanderfällt und eine ockerartige Farbe hat. Hier und da beobachtet man auch isolierte Kolonieen mit denselben Merkmalen, die also ungefähr dieselben sind, wie die in der Kultur auf Agar mit Glyzerin nach 8, 10, 15 Tagen erscheinenden. In den mikroskopischen Präparaten beobachtet man kurze, dicke, Gruppen bildende, säureresistente Bacillen. Interessant ist, daß bei den von demselben Stamm herrührenden aufeinanderfolgenden Passagen das Pigment allmählich immer mehr abgenommen hat. Indem ich mir vorbehalte, ausführlich zu berichten über meine schon begonnenen Untersuchungen über die Entwicklung der verschiedenen Stämme der Tuberkelbacillen sowohl vom Rinder- als vom menschlichen Typus auf meinem Nährboden, über die rasche Isolierung der Bacillen auf diesem Nährboden aus Organen und Tuberkelexpektoraten, über die Virulenz der in diesem Boden entwickelten Keime und andere Einzelheiten, glaube ich schon jetzt behaupten zu können, daß auf meinem Nährboden (Agar + angesäuertes Kuhmilchserum) eine sehr rasche — 1 Tag bis zu $1^1/_2$ Tagen — Entwicklung des Kochschen Bacillus eintritt, wie sie bis jetzt noch auf keinem andern der gewöhnlich verwendeten Nährböden beobachtet worden ist.

Einstweilen kann ich noch nicht mit Sicherheit entscheiden, ob dieser Nährboden für den Rindertypus elektiv ist und mithin zu der bisweilen so schwierigen Differentialdiagnose von dem menschlichen Typus dienen kann. Sehr zu gunsten dieser Annahme spricht aber die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tatsache, daß bei allen meinen Experimenten stets der Rindertypus, dagegen nie der menschliche Typus sich entwickelt hat.

In dieser Hinsicht behalte ich mir vor, für diesen letzteren Typus auch Nährböden mit Frauenmilchserum zu erproben und zu untersuchen, welches Element des Serums die Entwicklung des Kochschen Bacillus begünstigt.

Einstweilen wollte ich in dieser vorläufigen Mitteilung die meiner Ansicht nach sicher nachgewiesene fundamentale Tatsache mitteilen; wie mir scheint, ist sie nicht ohne Bedeutung sowohl für die Biologie des Tuberkelbacillus als auch für eventuelle praktische Anwendungen dieses Nährbodens zur raschen Diagnose der Tuberkulose.

Nachdruck verboten.

Einiges über Methoden und Ergebnisse der Trypanosomenzüchtung.

[Aus der Parasitologischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. v. Wasielewski) des Instituts für Krebsforschung in Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. V. Czerny, Exz.).]

Von **W. von Schuckmann** und **K. Wernicke.**

Mit 1 Figur.

Der große Aufschwung, den die Bakteriologie entsprechend ihrer außerordentlichen Wichtigkeit und Bedeutung für Mediziner und Biologen in den letzten Jahrzehnten genommen hat, beruht in erster Linie wohl auf der Möglichkeit, Bakterien auf künstlichen Nährböden in Reinkultur zu züchten, so daß man sie jederzeit für morphologische und biologische Untersuchungen in größeren Mengen zur Verfügung hat. Es war von vornherein anzunehmen, daß, falls dieses bei Parasiten pflanzlicher Natur so erfolgreiche Züchtungsverfahren sich auch bei tierischen — und zwar vor allem einzelligen — Parasiten zur Anwendung bringen ließ, die tierische Parasitologie davon ebenfalls großen Nutzen haben würde, da auf diese Weise das auf die Dauer sehr kostspielige und häufig auch umständliche Halten von Versuchstieren, welche die betreffenden Parasiten in sich beherbergen, bis zu einem gewissen Grade eingeschränkt und dadurch die parasitologische Forschung wesentlich erleichtert werden kann.

Die zahlreichen Versuche, die in dieser Richtung mit einzelligen tierischen Parasiten angestellt wurden, waren zum Teil erfolgreich, so bei der zu den Flagellaten in nahen Beziehungen stehenden Gattung Leishmania, die im Menschen und Haushund schmarotzt, sowie bei der Flagellatengattung der Trypanosomen, die ja in vielen Fällen pathogene Bedeutung haben und daher von besonders großer Wichtigkeit für die medizinische und biologische Forschung sind. Schon Danilewski war es gelungen, Trypanosomen aus dem Blute des Frosches bis zu 12 Tagen außerhalb des Tierkörpers am Leben zu erhalten; doch kann man in diesem Falle von einer eigentlichen Züchtung der Trypanosomen insofern nicht sprechen, als eine Vermehrung der Parasiten durch Teilung unter den von Danilewski geschaffenen Lebensbedingungen während

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der angegebenen Zeit nur in geringem Grade stattgefunden hat. Dagegen gelang es im Jahre 1903 zwei amerikanischen Forschern, McNeal und Novy, zum erstenmal, das weitverbreitete, jedoch nicht pathogene Rattentrypanosom, Trypanosoma lewisi, auf einem aus Nähragar und Kaninchenblut bestehenden Nährboden wirklich zu züchten, d. h. auch zur Vermehrung zu bringen, und diese Kulturen in einer langen Reihe von Generationen weiterzuimpfen. Von weitaus größerer Bedeutung aber war es, als kurze Zeit später (1904) dieselben beiden Forscher auch mit der Züchtung des in hohem Grade pathogenen Trypanosoma brucei, des Erregers der Naganakrankheit, guten Erfolg hatten.

Damit war der Anfang gemacht zu einer großen Zahl von Züchtungsversuchen an Trypanosomen, die zum Teil erfolgreich waren. Besonders leicht gelingt die Züchtung von Trypanosomen, die nicht direkt pathogen sind, z. B. die der Ratten- und Froschtrypanosomen, sowie der im Blute verschiedener Vögel lebenden Trypanosomen; schwieriger ist es dagegen, die pathogenen Trypanosomen, die Erreger der Nagana, Surra, Dourine, des Mal de Caderas u. a., auf künstlichen Nährböden zu züchten. Auch bei dem als Erreger der Schlafkrankheit so hochwichtigen Trypanosoma gambiense sind neuerdings Züchtungsversuche erfolgreich gewesen (Thomson 1912). Von anderen Gruppen tierischer Parasiten seien noch die Spirochäten erwähnt, deren Züchtung ebenfalls, wenn auch in anderer Weise als bei den Trypanosomen, gelungen ist.

Ein Hauptvorteil, den das Züchtungsverfahren für die parasitologische Forschung bietet, besteht in der Möglichkeit, auf diesem Wege etwa nur in geringer Anzahl im Wirtsorganismus vorhandene Parasiten gewissermaßen anzureichern und so mit Sicherheit nachzuweisen; das gilt in erster Linie für Blutparasiten, und zwar speziell für Trypanosomen. So ist z. B. in frischen Blutpräparaten von Vögeln, in denen Trypanosomen vermutet werden, oft trotz sorgfältigen Durchmusterns zunächst kein einziger Parasit zu finden; impft man aber mit dem betreffenden Blut einige Kulturröhrchen, so treten häufig in der Kulturflüssigkeit zahlreiche Trypanosomen auf, wodurch der Nachweis für das Vorhandensein von Parasiten in dem untersuchten Blute erbracht ist.

Von hohem Wert ist das Kulturverfahren ferner für die Differentialdiagnose, worauf unten noch kurz eingegangen werden soll, sowie für die Feststellung des kausalen Zusammenhanges zwischen einem Parasiten und irgendwelchen Krankheitserscheinungen, für welche der betreffende Parasit verantwortlich gemacht wird. Gelingt es, durch Einimpfung einer Reinkultur eines Parasiten ein bestimmtes Krankheitsbild hervorzurufen, so kann über den ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Parasiten und der betreffenden Krankheit wohl kaum ein Zweifel mehr bestehen. Dagegen würde ein negativer Ausfall eines solchen Versuches noch nicht beweisen, daß der vermutete Zusammenhang nicht besteht.

Es ist endlich für den Parasitologen auch von Bedeutung, daß er, wie schon erwähnt, durch die Methode der Kultivierung einzelliger Parasiten in die Lage versetzt wird, sich dauernd Untersuchungsmaterial in größerer Menge vorrätig zu halten, ohne für diesen Zweck die in vielen Fällen auf die Dauer recht kostspielige Tierimpfung anwenden zu müssen. Allerdings weisen z. B. die in Kulturen gezüchteten Trypanosomen gegenüber den im Tierblut lebenden verschiedene Abweichungen in morphologischer wie in biologischer Beziehung auf; doch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ist für die genaue Kenntnis vom Bau und von der Lebensweise dieser Parasiten auch das Studium der erwähnten Abweichungen von Wert.

Eine auffallende Erscheinung ist es, daß gerade bei Blutflagellaten die Züchtungsversuche so überraschend günstige Erfolge ergeben haben. Es läßt sich diese Tatsache vielleicht damit erklären, daß die erwähnten Flagellaten einen Teil ihres Lebens im Darm blutsaugender Insekten etc. zubringen, wo sie, ähnlich wie in den Blutagarkulturen, für ihre Ernährung auf die in Zerfall begriffenen Bestandteile des Blutes angewiesen sind.

Den unleugbaren Vorteilen der Kulturmethoden stehen jedoch auch wesentliche Schwierigkeiten gegenüber, und das gilt wiederum in erster Linie für die Kultivierung der Trypanosomen. Um aber diese Schwierigkeiten richtig beurteilen zu können, sei hier zunächst eine Beschreibung der von Novy für seine Trypanosomenkulturen verwandten Methode gegeben:

Wie bereits oben erwähnt, besteht das zur Anwendung kommende Kulturmedium aus einer Mischung von Kaninchenblut und Nähragar. Die günstigste Zusammensetzung des letzteren ist von Mc Neal und Novy in zahlreichen Versuchsreihen ausprobiert worden, und wird, wie folgt, angegeben:

125 g Rindfleisch in 1000 ccm destilliertem Wasser,
20 g Agar,
20 g Pepton,
5 g Kochsalz,
10 ccm Normallösung von Na_2CO_3.

Dem so zusammengesetzten Nähragar wird, nachdem er sterilisiert und wieder auf ca. 60° C abgekühlt worden ist, defibriniertes Kaninchenblut zugesetzt, und zwar je nach der Art des zu züchtenden Trypanosoms in verschiedener Menge: Während Trypanosoma lewisi noch reiche Kulturen ergibt, wenn die zugesetzte Blutmenge $^1/_{10}$ der verwendeten Nähragarmenge beträgt, verlangt Trypanosoma brucei mindestens die gleiche Menge Blut wie Nähragar, am günstigsten ist in diesem Falle doppelt soviel Blut als Nähragar. Es ist demnach möglich, falls einmal beide Trypanosomenarten gleichzeitig in einem Wirtstier vorkommen, sie durch Zusatz einer größeren oder geringeren Blutmenge zu dem Kulturmedium voneinander zu trennen und in Reinkulturen zu züchten. Man hat somit, worauf oben bereits hingewiesen wurde, in dem Kulturverfahren bei Trypanosomen in manchen Fällen auch ein wertvolles Hilfsmittel für die Differentialdiagnose.

Nachdem das defibrinierte Blut dem noch flüssigen Nähragar zugesetzt und gehörig mit ihm vermengt worden ist, wobei jedoch jede Blasenbildung sorgfältig zu vermeiden ist, läßt man das Gemisch, falls es sich in Röhrchen befindet, in schräger Lage erstarren; bei Verwendung von Flaschen oder Kolben als Kulturgefäße geschieht die Erstarrung in aufrechter Stellung. Ist die Erstarrung beendet, so sammelt sich auf der Agaroberfläche eine kleine Menge Kondenswasser an, und in dieses wird dann mit einer Pipette oder Platinöse etwas von dem auf Parasiten zu untersuchenden Blut überimpft. Um die Verdunstung des Kondenswassers zu verhindern, dient zum Verschluß der Kulturgefäße außer einem Wattebausch noch Siegellack oder nach Novys Vorschlag eine Gummikappe.

Anfänglich gehen die Trypanosomen in dem Kondenswasser in großen Mengen zugrunde; einige jedoch, die imstande sind, sich den neuen Lebensbedingungen anzupassen, beginnen nach einiger Zeit sich durch Teilung zu vermehren, und bald enthält die Kultur zahlreiche Trypanosomen, die nun auf neue Kulturnährböden weiter geimpft werden können. Bei den Vogeltrypanosomen scheint die Vermehrung in der Kultur gleich von vornherein einzusetzen, ohne daß erst ein Teil der Parasiten zugrunde geht, denn sonst wäre bei der meist sehr geringen Anzahl der im Blut erhaltenen Parasiten ein positives Resultat der Kulturen so gut wie ausgeschlossen. Die Vermehrung der Trypanosomen in den Kulturen geht bei Zimmertemperatur ungefähr ebenso rasch vor sich wie bei ca. 25° C. Dagegen erfolgt bei ca. 37° C die Vermehrung mancher Trypanosomen wesentlich schneller, hört jedoch auch früher auf, so daß die Kultur bald zugrunde geht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Auf die beschriebene Weise, die nur, je nach den zu züchtenden Trypanosomenarten unwesentliche Abänderungen erfuhr, waren Mc Neal und Novy imstande, Trypanosomen verschiedener Herkunft während längerer oder kürzerer Zeit in Kulturen zu züchten. Ihr Verfahren wurde auch von einer ganzen Reihe anderer Forscher mit mehr oder weniger Erfolg angewendet und zum Teil modifiziert. So verwandte Thiroux für die Kultur von Vogeltrypanosomen Gänseblut, auch andere Blutarten wurden ausprobiert. Irikura züchtete Trypanosomen nicht auf festem Blutagar, sondern in einer mit Blut vermischten Bouillon.

Nachdem wir das Verfahren von Mc Neal und Novy und die großen Vorteile, die es dem Forscher bietet, kennen gelernt haben, sind wir nun auch in der Lage, etwaige Mängel, die diesem Verfahren noch anhaften, zu erkennen und zu beurteilen, sowie nach Mitteln zu ihrer Beseitigung zu suchen: Die oben erwähnten Versuche, das Kaninchenblut in dem Novyschen Nährboden durch andere Blutarten zu ersetzen, sind zum Teil wohl in der Absicht unternommen worden, der relativen Umständlichkeit und Kostspieligkeit des Verfahrens abzuhelfen. Mc Neal und Novy verwandten bei ihren ersten Züchtungsversuchen außer Kaninchen- auch Ratten- und Meerschweinchenblut, während bei späteren Versuchen dieser Forscher fast ausschließlich Kaninchenblut zur Anwendung kam. In wissenschaftlichen Laboratorien ist das Halten der genannten Versuchstiere in größerer Anzahl ja meistens nicht mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft, wenn es auch ziemlich hohe Kosten verursachen kann. Anders dagegen steht es, wenn ein Forscher, dem kein wohleingerichtetes Laboratorium zur Verfügung steht, derartige Züchtungsversuche mit Trypanosomen anstellen will. Da kann es oft sehr schwierig, wenn nicht unmöglich sein, Kaninchen, Ratten, Meerschweinchen oder andere Versuchstiere zu beschaffen. Es ist demnach erklärlich, daß man versucht hat, das Blut der genannten Tiere durch solche Blutarten zu ersetzen, die auf einfachere Weise jederzeit und überall zu beschaffen sind.

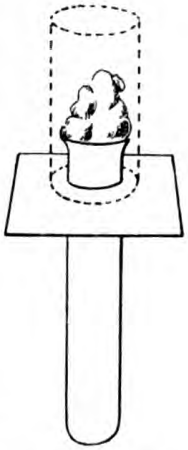
Es besteht ferner bei der Novyschen Kulturmethode die Gefahr, daß die Kulturnährböden schon vor der Impfung durch Bakterien verunreinigt werden, die dann das Wachstum der Trypanosomenkultur hemmen, wenn nicht ganz verhindern können. Mc Neal und Novy verwandten nämlich bei ihren Versuchen fast ausschließlich defibriniertes Blut. Bei der Defibrinierung aber, sowie bei dem dann notwendig werdenden Umfüllen des Blutes in die Kulturgefäße ist eine Verunreinigung des Blutes durch Bakterien immerhin leicht möglich. Es würde also von großem Vorteil sein, wenn sich die Gefahr der Verunreinigung soweit wie irgend möglich einschränken ließe, was am einfachsten wohl durch Ausschaltung der Defibrinierung zu erreichen wäre. Auch die von Mathis (1906) vorgeschlagene Erwärmung des Blutagars auf 75—80° C resp. 100° oder 120° C vor der Impfung hat sish für diesen Zweck als brauchbar erwiesen.

Es sind nun in der parasitologischen Abteilung des Instituts für Krebsforschung auf Veranlassung von Herrn Prof. v. Wasielewski eine ganze Reihe von Kulturversuchen mit Trypanosomen angestellt worden, und zwar in der Hauptsache aus rein praktischen Gesichtspunkten. Zunächst handelte es sich darum, den wesentlichen Bestandteil in dem für die Nährböden verwandten Blut festzustellen, um eventuell einen Ersatz anzustreben. Sodann sollte aber auch versucht werden, die Herstellung der Blutnährböden billiger und einfacher zu gestalten,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sowie endlich sicher bakterienfreie Nährböden von möglichst großer Haltbarkeit zu bekommen.

Das für die Nährböden verwandte Blut wurde im Anfang der Versuche der Schenkelvene von Kaninchen entnommen, doch hat diese Methode den Nachteil, daß eine Verunreinigung des ausfließenden Blutes, namentlich durch Berührung mit den Haaren des Tieres, sich nur sehr schwer vermeiden läßt. Besser bewährt hat sich dagegen die Blutentnahme aus der Carotis, und diese Methode wird deshalb auch jetzt noch im hiesigen Institut angewandt. In die freipräparierte Carotis wird, nachdem sie nach dem Kopf zu abgebunden, nach dem Herzen zu abgeklemmt ist, ein kleiner Einschnitt gemacht und in diesen eine sterile Glaskanüle eingeführt, die mittels eines Fadens in der Carotis befestigt wird. Durch Oeffnen der Klemme kann man dann eine beliebig große Blutmenge aus der Carotis ausfließen lassen. Der Vorteil dieser Methode vor der oben erwähnten besteht darin, daß man das Blut, ohne daß es beim Ausfließen irgendwie verunreinigt wird, aus der Carotis direkt in die mit verflüssigtem Agar beschickten Kulturgefäße einlaufen lassen kann. Der Agar wurde nach der oben angegebenen Novyschen Vorschrift bereitet. Aus der eben beschriebenen Versuchsanordnung geht schon hervor, daß das Blut — wenigstens das Kaninchenblut — das zur Bereitung der Nährböden dient, nicht defibriniert wird, wodurch wiederum eine Möglichkeit der Verunreinigung des Blutes mit Bakterien vermieden ist. Nachdem dann das Gemisch von Agar und Blut in den schräg liegenden Röhrchen, die vorher durch Rollen zwischen den Händen sorgfältig gemischt werden müssen, erstarrt ist, werden diese, um die Verdunstung des Kondenswassers zu verhindern, mit Paraffin verschlossen. Zu diesem Zweck werden die mit einem Wattepfropf versehenen Röhrchen möglichst bald nach der Erstarrung, noch ehe sich das Kondenswasser angesammelt hat, umgekehrt, d. h. mit dem Wattebausch nach unten in flüssiges Paraffin gestellt und darin kurze Zeit belassen, bis die Watte mit Paraffin durchtränkt ist. Um Röhrchen, die etwas Kondenswasser enthalten, oder fertige Kulturen, die sich als undicht erwiesen, nur mit Paraffin zu verschließen, leistete uns ein kleiner Kunstgriff ganz gute Dienste. Das Röhrchen wird durch eine kleine Pappscheibe, deren Oeffnung dies gerade erlaubt, hindurch gesteckt, und dann ein kleiner Pappzylinder anfgesetzt, der den Wattebausch noch um einiges überragt; dann füllt man den Zylinder, den man fest auf die Pappscheibe drückt, mit Paraffin über den Wattebausch hinaus und wartet, bis aus diesem keine Luftblasen mehr aufsteigen. Schließlich hält man das Ganze über die Paraffintasse, hebt den Zylinder ein wenig von der Scheibe ab und läßt aus dem Spalt das überschüssige Paraffin wieder abfließen. Natürlich ist diese Methode bei weiten nicht so einfach und sauber wie das Umkehren, auch braucht man viel mehr flüssiges Paraffin. Man erhält auf diese Weise einen sehr guten Verschluß der Röhrchen, der Verdunstung des Kondenswassers besser verhindert, als die von Novy u. a. verwendeten Gummikappen, die, namentlich nach längerem Gebrauch, nie unbedingt sicher abschließen. Um die mit Paraffin verschlossenen Röhrchen zu öffnen, hält man ihr oberes Ende kurz in die Flamme, ebenso erfolgt



Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Verschluß nach einer Oeffnung. Die Größe der für Trypanosomenkulturen verwendeten Röhrchen ist wohl nur insofern von Bedeutung, als in größeren Röhrchen die größere Luftmenge die Verdunstung des Kondenswassers mehr beschleunigen wird, als das in kleineren Röhrchen der Fall ist. Es werden deshalb im hiesigen Institut nicht die gewöhnlichen Reagensröhrchen, sondern kleinere für die Serumdiagnose gebräuchliche, von 10 cm Länge und 13 mm Durchmesser, für Trypanosomenkulturen verwendet. Nachdem der Paraffinverschluß der Röhrchen erkaltet ist, werden die Röhrchen auf 24—36 Stunden in den auf 22° regulierten Brutschrank gestellt, einmal um festzustellen, welche Röhrchen etwa nicht völlig steril geblieben sind, und andererseits, um eine möglichst große Menge von Kondenswasser sich ansammeln zu lassen. Nach Ablauf der genannten Zeit sind dann die Röhrchen für die Impfung mit trypanosomenhaltigem Blut, die mittels der Platinöse vorgenommen wird, bereit.

Novy und Mc Neal haben, wie bereits erwähnt, bei ihren Kulturen fast ausschließlich Kaninchenblut zur Bereitung der Nährböden verwendet. Das Gleiche gilt auch von den meisten anderen Autoren, die Trypanosomen auf künstlichen Nährböden gezüchtet haben; andere Blutarten, wie z. B. Meerschweinchen-, Gänse-, Hunde-, Ziegenblut, kamen sehr viel seltener zur Anwendung. Um festzustellen, ob die für die Nährböden verwendete Blutart von Einfluß auf das Kulturresultat ist, wurden im hiesigen Institut ganz systematisch Versuche mit verschiedenen Blutarten angestellt, und zwar wurden dabei auch Kombinationen verschiedener Blutarten geprüft, indem 5 Teile Serum von einer Tierart mit 1 Teil Blutkörperchen einer anderen Tierart gemischt wurden. Die hierbei zur Anwendung kommenden Blutarten waren: Kaninchen-, Meerschweinchen-, Ziegen- und Rinderblut. Der Vergleich der mit diesen Blutarten sowie mit ihren verschiedenen Kombinationen erzielten Kulturresultate ergab, daß keine Serum- oder Blutkörperchenart für das Wachstum der Trypanosomen besonders günstig war. Die Kulturen zeigten vielmehr in allen Fällen schon bald nach der Impfung üppiges Wachstum, und zwar nicht nur in den Ausgangskulturen, sondern auch nach Ueberimpfung der Ausgangskultur auf andere Kulturröhrchen. Die mit trypanosomenhaltigem resp. -verdächtigem Blut geimpften Kulturröhrchen wurden bei 22° im Brutschrank gehalten, zeigten jedoch auch, wenn sie längere Zeit bei Zimmertemperatur standen, keine wesentliche Herabminderung ihrer Wachstumsfähigkeit. Hier und da kam es vor, daß trotz des Paraffinabschlusses das Kondenswasser in den Kulturröhrchen ganz oder zum Teil verdunstete; in solchem Falle kann man sich, wie das bereits mehrfach angegeben worden ist, durch Zusatz von etwas steriler physiologischer Kochsalzlösung helfen. Dieser Zusatz nützt jedoch bei Röhrchen, die Trypanosomen enthalten, nur dann etwas, wenn das Kondenswasser noch nicht ganz verdunstet ist; nach völliger Eintrocknung gelingt es nicht, die Kultur durch Zusatz von Kochsalzlösung wieder ins Leben zu rufen. Dagegen kann man noch nicht geimpfte Röhrchen auch nach völliger Eintrocknung mittels Kochsalzlösung wieder brauchbar machen.

Bei den hier besprochenen Kulturversuchen, die im hiesigen Institut angestellt wurden, kamen als Kulturobjekte fast ausschließlich Vogeltrypanosomen, und zwar solche vom Wald- und Steinkauz, zur Anwendung; doch waren auch Kulturversuche mit Trypanosoma lewisi erfolgreich. Das Rattentrypanosom war bekanntlich das erste, dessen Züchtung auf künstlichen Nährböden Mc Neal und Novy gelang.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei diesen Kulturversuchen fanden die genannten beiden Forscher in einem Kulturgefäß noch 306 Tage nach der Impfung lebende, bewegliche Trypanosomen; allerdings war der in diesem Fall verwendete Nährboden in seiner Zusammensetzung verschieden vom dem sonst üblichen: er bestand aus einer Mischung von 2 Teilen Agar, 1 Teil Rattenblut und 1 Teil einer Lösung von Glykokoll und asparaginsaurem Natrium. Daß aber auch bei der sonst üblichen Zusammensetzung des Nährbodens aus Bouillon, Agar, Pepton, Kochsalz, Natriumkarbonat und Kaninchenblut die Trypanosomen lange Zeit am Leben gehalten werden können, beweisen einige unserer Kulturen. So konnten wir in einem Falle in einer nach der obigen Angabe hergestellten Kultur noch 277 Tage nach der Impfung lebende Trypanosomen feststellen. Aber auch wenn statt des Kaninchenblutes Rinder- oder Ziegenblut bei der Herstellung der Nährböden Verwendung fand, ließen sich die Trypanosomen lange Zeit am Leben erhalten; auf einem Rinderblut-Nährboden wurden z. B. noch nach 141 Tagen lebende Trypanosomen gefunden. Auch die Verwendung der Kombinationen zweier verschiedener Blutarten ergab bezüglich der Lebensdauer der Trypanosomen günstige Resultate: auf einem durch Mischung von „Blutagar" und einer Kombination von Kaninchenserum und Ziegenblutkörperchen hergestellten Nährboden waren die Trypanosomen noch 204 Tage nach der Impfung am Leben.

Wie die von uns angestellten Versuche zeigen, kann man für die Trypanosomenkulturen unbedenklich auch andere Blutarten als Kaninchenblut verwenden, und diese Möglichkeit würde in manchen Fällen von großem Vorteil sein. So wird es z. B., wie schon oben erwähnt, oft schwierig, wenn nicht unmöglich sein, die für die Herstellung der Nährböden notwendigen Kaninchen zu halten oder sonst irgendwie zu beschaffen; das wird vor allem auf größeren Reisen in nicht-zivilisierten Gegenden der Fall sein. Rinder oder Ziegen wird man dagegen wohl überall, wo Menschen wohnen, vorfindeu, wodurch auch in Fällen, wo die übrigen Laboratoriumstiere nicht zur Verfügung stehen, die Möglichkeit, Trypanosomen kulturell zu züchten, gegeben ist.

Es sei jedoch bei dieser Gelegenheit auch auf eine Fehlerquelle hingewiesen, die sich speziell bei der Verwendung von Rinderblut für die Nährböden ergibt: In letzter Zeit sind mehrfach im Rinderblut Trypanosomen gefunden worden, und es ist daher nicht ausgeschlossen, daß die etwa in einer Kultur auftretenden Trypanosomen gar nicht dem zu untersuchenden Tier, sondern dem zur Herstellung der Nährböden verwendeten Blut entstammen, falls dieses nicht sterilisiert worden ist. Es wird sich daher empfehlen, die Nährböden, um die angeführte Fehlerquelle auszuschalten, nach der Erstarrung noch einmal zu sterilisieren, wobei wohl hauptsächlich, namentlich wenn nicht-defibriniertes Blut verwendet wird, die sogenannte fraktionierte Sterilisation in Frage kommt. Dieses Sterilisierungsverfahren besteht bekanntlich in einer an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen wiederholten mehrstündigen Erwärmung der Nährböden auf eine mäßig hohe Temperatur (50—60°), bei welcher etwa vorhandene, nicht in Sporen- oder sonstigen Dauerzuständen befindliche Lebewesen abgetötet werden, ohne daß dabei eine Gerinnung der im Nährboden enthaltenen Eiweißsubstanzen zustande kommt. Das Verfahren hat sich bei mehreren im hiesigen Institut angestellten Versuchen als brauchbar erwiesen. Die von Mathis (1906) angegebenen Versuche, bei denen durch Erwärmung der mit defibriniertem Blut hergestellten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nährböden bis auf 120° neben anderen Vorteilen die Haltbarkeit der Nährböden wesentlich erhöht sein soll, sind von uns nicht nachgeprüft worden.

Es soll nun noch, nachdem die zur Anwendung kommende Kulturmethode besprochen ist, etwas näher auf die Resultate der mit dieser Methode angestellten Kulturversuche eingegangen werden. In Form einer Tabelle sei zunächst eine Uebersicht über diese Resultate gegeben.

Wie die tabellarische Zusammenstellung der angestellten Kulturversuche mit Trypanosomen zeigt, sind die mit den verschiedenen Blutkombinationen erreichten Resultate ungefähr gleich günstig gewesen, so daß es den Anschein gewinnt, als ob spezifische Eigenschaften des Serums oder der Blutkörperchen bei den Trypanosomen-Kulturen keine wesentliche Rolle spielen. Weder die Menge, noch die Lebensdauer der in den Kulturen auftretenden Flagellaten wurde durch das dem Agar beigemischte Blut in merklicher Weise beeinflußt. Die Anzahl der durch Bakterien etc. verunreinigten Röhrchen war bei Verwendung von Kaninchenblut geringer als bei Verwendung anderer Blutarten, was seinen Grund in der beim Kaninchen möglichen, oben genauer beschriebenen, sterilen Blutentnahme haben mag. Immerhin bleibt jedoch zu bedenken, daß die Verunreinigung der Röhrchen häufig nicht schon bei der Herstellung des Blutagars, sondern erst bei der Impfung der Röhrchen erfolgt; das ist wohl namentlich bei allen Röhrchen der Fall, die erst einige Zeit nach Herstellung des Blutagars geimpft werden, denn schon vorher verunreinigte Röhrchen kamen natürlich bei der Impfung nicht zur Verwendung. Was das Alter des Nährbodens und seinen Einfluß auf das Kulturresultat betrifft, so war, wie Versuch 22 zeigt, die Impfung eines 62 Tage alten Nährbodens erfolglos. Doch ist es noch fraglich, ob dieses negative Resultat dem zu hohen Alter des Nährbodens zuzuschreiben ist, oder ob es nicht auch andere Ursachen gehabt haben kann. Auf etwa 50 Tage alten Nährböden ergab, wie die Versuche 49—54 zeigen, die Impfung, zum Teil wenigstens, günstige Resultate.

Zu dieser Tabelle ist folgendes zu bemerken:

K. bedeutet Kaninchen, M. Meerschweinchen, R. Rind, Z. Ziege, bl. Blut, blk. Blutkörperchen, s. Serum, Kblk. also z. B. Kaninchenblutkörperchen. Rs. + Zblk. bedeutet eine Mischung von 5 Teilen Rinderserum mit 1 Teil Ziegenblutkörperchen etc.

Die Rubrik „Alter des Nährbodens" gibt an, wieviel Tage vor der Impfung der Nährboden hergestellt wurde. Es folgen dann die Zahlen der geimpften, verdorbenen, d. h. durch Bakterien etc. verunreinigten, sowie der erfolgreich geimpften Kulturröhrchen. Die Menge der in diesen vorhandenen Flagellaten gibt ungefähr die Rubrik „Optimum" an, und zwar bedeutet:

+ wenige Flagellaten in der Kultur,

++ 1 Flagellat in jedem Mikroskop-Gesichtsfeld bei Anwendung von Leitz Obj. 6 und Ok. 2,

+++ mehrere Flagellaten in jedem Gesichtsfeld,

++++ viele resp. sehr viele Flagellaten in jedem Gesichtsfeld.

Die Rubrik „Lebensdauer" besagt, wieviel Tage nach der Impfung noch bewegliche Flagellaten in den betr. Kulturen gefunden wurden. In der letzten Rubrik endlich besagt die Zahl 1, daß nur eine Kulturreihe angestellt wurde, während 2 bedeutet, daß von einem Röhrchen der ersten Kulturreihe auf mehrere andere Röhrchen Flagellaten übergeimpft wurden usf.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuchs-Nummer	Zusammensetzung des Nährbodens	Alter des Nährbodens	Geimpft	Verdorben	Angegangen	Optimum	Lebensdauer	Zahl der Generationen
1	Kbl.	12 Tage	5	2	3	++++	22 Tage	2
2	Ks. + Zblk.	6 „	6	1	5	++++	22 „	1
3	Ks. + Rblk.	12 „	7	2	5	++++	52 „	1
4	Ks. + Mblk.	6 „	5	1	4	++++	77 „	1
5	Ks. + Zblk.	7 „	3	1	2	++	77 „	1
6	Zs. + Kblk.	7 „	3	3	—	—	—	—
7	Kbl.	?	3	—	3	++++	135 „	2
8	Kbl.	11 „	6	1	5	++++	38 „	1
9	Rbl.	11 „	3	1	2	++++	38 „	1
10	Rbl.	20 „	2	—	2	++	?	2
11	Rs. + Kblk.	11 „	3	—	3	+++	36 „	1
12	Rs. + Kblk.	17 „	2	1	1	++++	30 „	2
13	Rs. + Zblk.	5 „	5	—	4	++++	119 „	1
14	Rs. + Zblk.	?	5	1	4	++++	110 „	1
15	Rbl.	8 „	3	1	2	++++	83 „	2
16	Rs. + Kblk.	5 „	5	3	2	++++	121 „	1
17	Kbl.	8 „	6	1	4	++++	28 „	1
18	Rs. + Zblk.	48 „	5	4	1	++	13 „	2
19	Kbl.	0 „	5	—	2	++++	74 „	1
20	Kbl.	7—21 „	5	1	4	++++	113 „	2
21	Rs. + Zblk.	?	5	1	3	+++	60 „	2
22	Rs. + Kblk.	62 „	5	—	—	—	—	—
23	Rbl.	10 „	5	—	2	+++	60 „	1
24	Kbl.	7 „	5	1	1	+	28 „	3
25	Rs. + Kblk.	5 „	3	—	1	+++	35 „	1
26	Zs. + Rbk.	5 „	3	3	—	—	—	—
27	Kbl.	43 „	3	—	2	++++	97 „	2
28	Rs. + Kblk.	40 „	1	1	—	—	—	—
29	Rbl.	10 „	3	—	1	+++	141 „	1
30	Zs. + Rblk.	35 „	4	—	—	—	—	—
31	Zbl.	35 „	4	1	1	++	50 „	1
32	Rs. + Zblk.	35 „	4	4	—	—	—	—
33	Rs. + Kblk.	35 „	5	5	—	—	—	—
34	Rbl.	35 „	5	—	2	++++	13 „	1
35	Ks. + Zblk.	35 „	4	—	3	++++	50 „	2
36	Rs. + Kblk.	43 „	4	—	4	++++	21 „	1
37	Ks. + Rblk.	43 „	3	—	2	++++	21 „	1
38	Ks. + Zblk.	43 „	7	1	4	++++	172 + x Tage	1
39	Kbl.	43 „	3	—	2	?	172 + x „	2
40	Kbl.	30 „	4	1	2	++++	93 „	4
41	Kbl.	30 „	4	1	1	++++	92 + x „	8
42	Kbl.	30 „	4	—	2	++++	92 + x „	6
43	Kbl.	31 „	4	—	2	++++	92 + x „	7
44	Kbl.	31 „	4	—	4	++++	69 Tage	5
45	Kbl.	3 „	3	—	3	+++	38 „	4
46	Kbl.	3 „	3	—	2	++++	38 „	9
47	Rs. + Zblk.	19 „	6	—	—	—	—	—
48	Kbl.	3 „	3	—	1	++++	38 „	5
49	Ks. + Zblk.	49 „	5	—	2	+++	38 „	3
50	Ks. + Rblk.	49 „	5	—	3	++++	91 „	1
51	Zbl.	50 „	3	—	—	—	—	—
52	Rbl.	50 „	3	—	—	—	—	—
53	Rs. + Kblk.	50 „	4	—	1	++++	90 „	1
54	Zs. + Rblk.	50 „	4	—	—	—	—	—
55	Kbl.	14 „	3	—	3	++++	47 „	9
56	Kbl.	15 „	3	—	2	++++	46 „	10
57	Kbl.	13 „	3	1	1	++++	45 „	6
58	Kbl.	13 „	3	—	3	++++	92 „	10
59	Kbl.	15 „	3	—	2	++++	51 „	11
60	Kbl.	15 „	3	—	—	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei den im vorstehenden geschilderten Kulturversuchen diente als Züchtungsobjekt anfangs eine von Rosenbusch dem Institut freundlichst überlassene sog. Halteridium-Kultur, später ausschließlich das sog. Vogeltrypanosom, Tryp. avium, aus dem Steinkauz, Athene noctua. Nachdem durch die Versuche die Brauchbarkeit der angewandten Nährböden für Vogeltrypanosomen erwiesen worden war, wurden mit derselben Methode exakte Züchtungsversuche angestellt, die einem bestimmten Endzweck dienen sollten: Es handelte sich nämlich darum, durch diese Versuche womöglich einen Beweis zu erbringen für die Richtigkeit der von Schaudinn (1904) aufgestellten Behauptung, daß zwischen den im Steinkauz und anderen Raubvögeln häufig vorkommenden Blutzellparasiten Haemoproteus und Leucocytozoon einerseits und den im Blutplasma der gleichen Vögel schmarotzenden Trypanosomen andererseits ein enger genetischer Zusammenhang bestehe. Haemoproteus noctuae sowohl wie Leucocytozoon Ziemanni sollen, nach Schaudinn, die Gametocyten zweier Trypanosomenarten sein, die Schaudinn Tryp. noctuae resp. Tryp. Ziemanni benennt, und von denen das erstere in der Haemoproteus-Form endoglobulär leben soll, während Tryp. Ziemanni, nach Schaudinns Ansicht, in den blutbereitenden Organen der Vögel junge Erythroblasten in sich aufnimmt und bis auf den Kern verdaut. Die Befruchtung beider Trypanosomenarten soll im Magen von Culex pipiens vor sich gehen, und aus der Zygote, dem sog. Ookineten, sollen wieder Trypanosomen entstehen.

Bei den obenerwähnten Kulturversuchen wurde nun von der Annahme ausgegangen, daß, die Richtigkeit der Schaudinnschen Behauptungen vorausgesetzt, es möglich sein muß, aus Blut, das Haemoproteus oder Leucocytozoon resp. beide zusammen enthält, auf künstlichen Nährböden Trypanosomen zu züchten. Es wurde deshalb Blut von einer großen Anzahl Steinkäuze, Waldkäuze und Falken zunächst mikroskopisch auf etwa vorhandene Parasiten untersucht; dabei ergab sich bei Falken in der Mehrzahl der untersuchten Fälle eine Haemoproteus-Infektion, während Leucocytozoon und Trypanosomen viel seltener und nur bei Stein- und Waldkauzen gefunden wurden (s. die untenstehende Tabelle). Von fast allen so untersuchten Vögeln wurde dann Blut auf den oben beschriebenen Blutagar übertragen, ohne Rücksicht darauf, ob die mikroskopische Kontrolle ein positives oder negatives Resultat ergeben hatte.

Mit jeder Blutsorte wurden jeweils mehrere Röhrchen geimpft und mehrfach wurde, wenn die erste Impfung resultatlos blieb, eine zweite Serie von Röhrchen mit dem betreffenden Blut beschickt. Alle Kulturröhrchen wurden längere Zeit im Brutschrank bei etwa 22° C aufbewahrt und mehrmals auf Trypanosomen untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt die folgende Tabelle:

In dieser Tabelle bedeutet das +-Zeichen nicht, wie in der oben aufgestellten Tabelle eine bestimmte Menge von Parasiten, sondern gibt nur an, daß der Befund positiv war, d. h. daß überhaupt Parasiten, gleichviel in welcher Menge, gefunden wurden. Die Stärke der Haemoproteus-Infektion bei den Vögeln war natürlich sehr verschieden, die positiven Kulturen aber enthielten alle nach einiger Zeit Trypanosomen in großer Anzahl (++++).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

No.	Vogelart	Mikroskopischer Befund			Kulturbefund	Bemerkungen
		Haemoproteus	Leucocytozoon	Trypanosoma		
77	Falke	+	0	0	0	
78	„	0	0	0	Trypanosoma	
79	„	0	0	0	0	
80	„	0	0	0	0	
82	„	+	0	0	0	
84	„	+	0	0	0	
88	„	0	0	0	Trypanosoma	
89	„	+	0	0	0	
91	„	0	0	0	0	
113	„	0	0	0	0	
?	„	+	0	0	0	
172	„	+	0	0	0	
173	„	+	0	0	0	
176	„	+	0	0	0	2 Kulturserien
177	„	+	0	0	0	dgl.
178	„	0	0	0	0	„
179	„	+	0	0	0	
180	„	+	0	0	0	2 Kulturserien
181	„	+	0	0	0	
182	„	+	0	0	0	2 Kulturserien
183	„	+	0	0	keine Kultur	
188	„	+	0	0	0	
196	„	+	0	0	0	
197	„	+	0	0	0	
198	„	+	0	0	0	
199	„	+	0	0	0	
200	„	+	0	0	0	
201	„	+	0	0	0	
202	„	+	0	0	0	
203	„	+	0	0	0	
204	„	+	0	0	0	
205	„	+	0	0	0	
206	„	+	0	0	0	
207	„	+	0	0	0	
213	„	+	0	0	0	
214	„	+	0	0	0	
215	„	+	0	0	0	
216	„	+	0	0	0	
217	„	+	0	0	0	
218	„	+	0	0	0	
219	„	+	0	0	0	
220	„	+	0	0	0	
221	„	+	0	0	0	
222	„	+	0	0	0	
223	„	+	0	0	0	
237	„	+	0	0	keine Kultur	
238	„	+	0	0	dgl.	
239	„	+	0	0	„	
240	„	+	0	0	„	
241	„	+	0	0	„	
244	„	+	0	0	„	
245	„	+	0	0	„	
246	„	+	0	0	„	
247	„	+	0	0	„	
253	„	0	0	0	0	
254	„	0	0	0	0	
255	„	0	0	0	0	
256	„	0	0	0	0	
257	„	0	0	0	0	
258	„	0	0	0	0	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

No.	Vogelart	Mikroskopischer Befund			Kulturbefund	Bemerkungen
		Haemoproteus	Leucocytozoon	Trypanosoma		
72	Steinkauz	+	+	0	Trypanosoma	
77	„	+	+	+	„	
78	„	+	0	0	0	
83	„	+	0	+	0	
90	„	0	0	0	0	
97	„	0	0	0	0	
98	„	0	0	0	0	
99	„	+	0	0	0	
150	„	0	0	0	0	
151	„	0	0	+	Trypanosoma	
152	„	0	0	0	0	
153	„	0	0	0	0	
154	„	0	0	0	0	
155	„	0	+	0	0	
156	„	0	+	0	0	
157	„	0	0	0	0	
158	„	0	0	0	0	
159	„	0	0	0	0	
160	„	+	0	0	0	
161	„	0	0	0	0	
162	„	+	0	0	0	
163	„	0	0	0	keine Kultur	
164	„	0	0	0	dgl.	
165	„	0	0	0	„	
166	„	0	0	0	„	
167	„	0	0	0	Trypanosoma	
168	„	0	0	0	keine Kultur	
169	„	0	0	0	dgl.	
174	„	+	+	0	0	
175	„	0	0	0	0	
184	„	+	+	0	Trypanosoma	
189	„	0	0	0	0	Proteosoma-Infektion
190	„	+	0	0	0	
191	„	+	0	0	0	
208	„	0	0	0	0	
209	„	0	0	0	0	
210	„	0	0	0	0	
211	„	0	0	0	Trypanosoma	
212	„	0	0	0	„	
224	„	0	0	0	0	
225	„	0	0	0	0	
226	„	0	+	0	0	
227	„	0	0	0	0	
228	„	0	+	0	0	
229	„	0	0	0	0	
230	„	0	0	0	0	
231	„	0	0	0	Trypanosoma	
242	„	0	0	0	keine Kultur	
243	„	0	0	0	dgl.	
248	„	0	0	0	„	
249	„	0	0	0	„	
73	Waldkauz	+	0	0	Trypanosoma	
75	„	0	0	0	„	
92	„	0	0	0	0	
93	„	0	0	0	keine Kultur	
95	„	0	0	0	0	
96	„	0	0	0	0	
193	„	0	+	0	0	
194	„	0	+	0	0	
195	„	+	+	0	Trypanosoma	Auch Proteosoma-Infektion

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Im Hinblick auf die oben aufgestellte Frage nach der Richtigkeit der Schaudinnschen Behauptungen sind die aus der Tabelle hervorgehenden Resultate wohl von einigem Interesse. Es sind hier die Ergebnisse der Untersuchung an insgesamt 120 Vögeln (Falken, Stein- und Waldkauzen) zusammengestellt. Von diesen 120 Vögeln erwiesen sich bei der mikroskopischen Kontrolle des Blutes 67 infiziert mit Haemoproteus, Leukocytozoon oder Trypanosoma; in zwei Fällen konnte auch eine Proteosoma-Infektion festgestellt werden. In weitaus der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Haemoproteus-Infektion, die namentlich bei Falken sehr häufig war. Weniger oft fand sich Leucocytozoon, und Trypanosoma konnte nur verhältnismäßig selten, und zwar, ebenso wie Leukocytozoon, nur bei Stein- und Waldkäuzen auf mikroskopischem Wege festgestellt werden.

Interessant sind nun aber vor allem die Ergebnisse der Kulturen auf Blutagar: Von insgesamt 99 Vögeln wurden solche Kulturen angelegt und sorgfältig auf Trypanosomen untersucht. In 13 von diesen 99 Fällen ergaben die Kulturen ein positives Resultat. Von den 13 ein positives Kulturergebnis liefernden Vögeln waren, wie durch die mikroskopische Blutuntersuchung festgestellt war, 6 infiziert, und zwar 1 mit Haemoproteus allein, 1 mit Trypanosoma allein, 3 mit Haemoproteus und Leucocytozoon, und 1 mit Haemoproteus, Leucocytozoon und Trypanosoma zusammen. Dagegen ließ sich bei den 7 übrigen Vögeln, die ein positives Kulturresultat ergaben, mittelst der mikroskopischen Blutuntersuchung eine Infektion irgendwelcher Art nicht feststellen. Auf der anderen Seite ergaben 51 Vögel, bei denen auf mikroskopischem Wege eine Blutinfektion mit Hämosporidien festgestellt war, ein negatives Kulturresultat. Bei 35 Vögeln schließlich ergab weder die mikroskopische Blutuntersuchung, noch die Kultur ein positives Resultat.

Nach Schaudinn ist, wie oben erwähnt, das im Vogelblut vorkommende Trypanosoma kein selbständiger Parasit, sondern es gehört in den Entwickelungszyklus von Haemoproteus resp. Leucocytozoon. Wie wäre dann aber, die Richtigkeit dieser Schaudinnschen Behauptung vorausgesetzt, der in unserer Tabelle aufgestellte Fall des Steinkauz 151 zu erklären, bei welchem weder Haemoproteus, noch Leucocytozoon im Blut zu finden waren, wohingegen Trypanosomen sowohl im Blut als auch in der Kultur festgestellt werden konnten? Um ein Anfangsstadium der Infektion konnte es sich in diesem Falle wohl kaum handeln, denn auf diesem Stadium sollen die Trypanosomen noch klein sein, während das von uns im Blut des Steinkauz 151 beobachtete Trypanosom eine recht beträchtliche Größe aufwies. Möglicherweise könnte es sich um eine der späteren „Schwärmperioden" Schaudinns handeln; es müßte dann angenommen werden, daß alle im Blut vorhandenen Parasiten gleichzeitig Trypanosomenform annehmen und ins Blut ausschwärmen; denn von Parasiten, die an oder in den Blutkörperchen lagen, war in unserem Fall nichts zu entdecken. Nach Schaudinn sollen diese Schwärmperioden nachts eintreten; unsere Beobachtung wurde jedoch am Tage gemacht. Die in unserer Tabelle aufgeführten Fälle Steinkauz 74 und Steinkauz 83 ließen sich schon eher im Schaudinnschen Sinne deuten, da hier durch die mikroskopische

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Untersuchung außer Trypanosomen auch Haemoproteus resp. Leucocytozoon festgestellt wurden. Auch die Fälle Steinkauz 72, Steinkauz 184, Waldkauz 73 und Waldkauz 195 würden sich im Schaudinnschen Sinne deuten lassen, da hier die mikroskopische Untersuchung nur das Vorhandensein von Haemoproteus und Leucocytozoon ergab, während in den Kulturen Trypanosomen auftraten. Doch könnten in diesen Fällen die Trypanosomen im Blut auch so gering an Zahl gewesen sein, daß sie bei der mikroskopischen Blutuntersuchung nicht aufgefunden wurden, während sie sich dann in der Kultur rasch und stark vermehrten. Daß tatsächlich die Trypanosomen im peripheren Blut des Vogels in sehr geringer Anzahl vorhanden sein können, bewies uns der Fall Steinkauz 151, bei welchem wir erst nach sehr langem Suchen ein einziges Trypanosom auffanden; dagegen enthielt die Kultur bereits nach kurzer Zeit große Mengen von Trypanosomen. In dem zuletzt angedeuteten Sinne sind, unseres Erachtens, auch die 7 Fälle unserer Tabelle zu deuten, bei denen der mikroskopische Befund völlig negativ war, während die Kultur ein positives Resultat ergab. Auch in diesen Fällen glauben wir eine Trypanosomeninfektion annehmen zu dürfen, die aber so gering war, daß sie sich nur auf kulturellem Wege nachweisen ließ. Es ist das einer der oben angeführten Hauptvorteile der Züchtungsmethode, die dadurch ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel wird. Daß aber dies Hilfsmittel bisweilen auch einmal versagen kann, beweist uns der Fall Steinkauz 83 unserer Tabelle, bei welchem im Blut Trypanosomen festgestellt wurden, während die Kultur trotzdem ein negatives Resultat ergab.

Was endlich die 51 Fälle betrifft, in welchen durch mikroskopische Untersuchung eine Infektion mit Haemoproteus resp. Leucocytozoon festgestellt wurde, während das Kulturresultat negativ war, so sprechen sie, unseres Erachtens, am stärksten gegen die Richtigkeit der Schaudinnschen Ansichten. Denn weshalb sollte, wenn wirklich zwischen Haemoproteus respektive Leucocytozoon einerseits und den Trypanosomen andererseits ein genetischer Zusammenhang besteht, die Züchtung von Trypanosomen aus Blut, das mit Haemoproteus resp. Leucocytozoon infiziert ist, in so vielen Fällen mißlingen, wenn sie anderen Fällen (Steinkauz 72 und 184, Waldkauz 73 und 195) unter den gleichen Umständen gelungen ist? Wir glauben diese Verhältnisse vielmehr so erklären zu dürfen, daß in den 4 zuletzt genannten Fällen neben der Haemoproteus- resp. Leucocytozoon-Infektion noch eine Trypanosomen-Infektion bestand, die sich nur durch die Kultur nachweisen ließ, während eine solche Trypanosomen-Infektion bei den 51 anderen Fällen, bei denen die mikroskopische Untersuchung ein positives, die Kultur dagegen ein negatives Resultat ergab, nicht bestand.

Es ist uns also, wie aus der Beschreibung unserer Versuchsresultate hervorgeht, nicht gelungen, vermittelst der Züchtung der Vogeltrypanosomen auf künstlichen Nährböden einen Beweis dafür zu erbringen, daß der von Schaudinn behauptete genetische Zusammenhang zwischen Haemoproteus resp. Leucocytozoon einerseits und dem sog. Trypanosoma avium andererseits tatsächlich besteht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In einer vor kurzem (1911) erschienenen Arbeit glaubt dagegen M. Mayer „die Arbeit Fritz Schaudinns über Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete in wichtigen Punkten bestätigt" zu haben. Für die Impfung seiner Kulturröhrchen verwandte Mayer „so geringe Blutmengen, daß man bei sorgfältiger Durchmusterung sicher die Anwesenheit von Trypanosomen feststellen könnte", und auf diese Weise gelang es ihm, „trotz negativen Trypanosomenbefundes sowohl direkt im Kulturröhrchen als auch im hängenden Tropfen Flagellatenkulturen zu erhalten, die demnach — da auch Leucocytozoen in diesem Falle fehlten — zweifellos den Halteridien zuzuschreiben sind." Wir hatten, als diese Arbeit erschien, unsere Versuche bereits zum Abschluß gebracht, und konnten sie bisher noch nicht wieder aufnehmen. Jedoch glauben wir nicht, daß es Mayer gelungen ist, den endgültigen Beweis für die Richtigkeit der Schaudinnschen Behauptungen zu erbringen, und behalten uns ein näheres Eingehen auf diese Frage für spätere Zeit vor.

Literatur.

1) Mathis, M. C., Sur une modification au milieu de Novy-Mc Neal pour la culture de Trypanosomes. (Compt. rend. Soc. Biol. T. 61. 1906.)

2) Mayer, M., Ueber ein Halteridium und Leukocytozoon des Waldkauzes und deren Weiterentwicklung in Stechmücken. (Arch. f. Protistenk. Bd. 21. 1911.)

3) McNeal and Novy, On the cultivation of Trypanosoma lewisi. (Contrib. to Med. Research, dedicated to Victor Clarence Vaughan, Ann. Arbor, Mich. 1903.)

4) — — On the cultivation of Trypanosoma brucei. (Journ. Inf. Dis. Vol. 1. 1904. p. 1.)

5) — — On the Trypanosomes of birds. (Journ. Infect. Dis. Vol. 2. 1905. p. 2.)

6) Schaudinn, F., Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 20. 1904.)

7) Thomson u. Sinton, The morphology of Trypanosoma gambiense and Trypanosoma rhodesiense in cultures etc. (Ann. of Trop. Med. and Parasitol. Vol. 6. 1912.)

8) v. Wasielewski, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Heft 2. Leipzig 1908.

Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Inhalt.

Bevacqua, Alfredo, Fuso-spirillare Assoziation in einem Falle von Pseudoelephantiasis des unteren linken Gliedes bei einem Araber, p. 182.

Bierast, W., und **Lamers, A. J. M.,** Phobrol im Laboratoriumsversuch und in der Praxis, p. 207.

Bitter, Ludwig, Neues zur Technik der Sporen- und Gonokokkenfärbung, zugleich Mitteilungen über milzbrandähnliche und wandernde Erdbacillen, p. 227.

Csernel, Eugen, Beiträge zur sogenannten Mutation bei Choleravibrionen, p. 145.

Galli-Valerio, B., Bacterium pseudopestis murium n. sp., p. 188.

Mazzetti, Loreto, Beitrag zum Studium des Stoffwechsels der Choleravibrionen, p. 129.

Miyagawa, Yoneji, Ueber den Wanderungsweg des Ankylostomum duodenale (caninum) bei oraler Infektion, p. 201.

Miyagawa, Yoneji, Ueber den Wanderungsweg des Schistosomum japonicum durch Vermittlung des Lymphgefäßsystems des Wirtes, p. 204.

Natonek, Desider, Zur Kenntnis der kulturellen Eigenschaften einiger Coli-Stämme, p. 166.

Pfeiler, W., und **Rehse, A.,** Ueber das Vorkommen von Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergifter bei Vögeln. Paratyphus B-Infektion beim Huhn, p. 174.

v. Rátz, Stefan, Ueber die Piroplasmose der Schafe, p. 194.

v. Schuckmann, W., und **Wernicke, K.,** Einiges über Methoden und Ergebnisse der Trypanosomenzüchtung, p. 241.

Smith, J. Henderson, On the Organisms of the Typhoid-Colon Group and their Differentiation, p. 151.

Valletti, Guido, Ueber einen neuen Nährboden zur sehr raschen Entwicklung des Tuberkelbacillus, p. 239.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 3/4.
Ausgegeben am 15. März 1913.

Nachdruck verboten.

Zur Kenntnis der pathogenen Anaëroben.

Ein Kleinhirnabszeß, bedingt durch einen anaëroben Spaltpilz, bei chronischer eiterig-jauchiger Otitis, Sinusthrombose und Carcinomentwickelung im rechten Felsenbein.

[Mitteilung aus dem Institut für pathologische Anatomie der k. k. Universität Innsbruck.]

Von weil. Prof. Dr. **Emanuel v. Hibler.**

Mit 1 Tafel und 6 Textfiguren[1]).

Einleitung.

Den hauptsächlichsten Gegenstand dieser Darlegungen bilden die Befunde, die ich bei der bakteriologischen Untersuchung des im Titel skizzierten Falles aufnahm; im Interesse seiner näheren Kennzeichnung wird hier aber auch über die Ergebnisse zu berichten sein, zu denen ich bei seiner anatomischen und histologischen Untersuchung gelangte. Auch die diesen Fall betreffenden klinischen Befunde erscheinen mitteilenswert.

Wie die bakteriologische Untersuchung ergab, wurde die Abszeßbildung im Kleinhirn, die sich den Veränderungen im Felsenbein anschloß, abgesehen von den nebenbei nachweisbaren Streptokokken, durch einen kleinen, der Eigenbewegung und Sporenbildung fähigen anaëroben Spaltpilz ausgelöst und unterhalten.

Die zur Ergänzung des Sektionsbefundes — den ich am 25. Jan. 1909 (Protokollnummer 8518/26) aufnahm — gepflogene histologische Untersuchung lieferte den Nachweis, daß in dem Falle im Felsenbein neben chronisch-entzündlichen Veränderungen ein Plattenepithelkrebs zur Entwicklung gekommen war, und daß der infektiöse Entzündungsprozeß, hierdurch in seinem Fortschreiten begünstigt, auf die hintere Fläche des

1) Die Veröffentlichung der vorliegenden Mitteilung aus dem reichen wissenschaftlichen Nachlasse Prof. v. Hiblers — der zu meinem unsagbaren und unaufhörlichen Schmerze am 23. Juni 1911 seinem Berufe zum Opfer fiel — ist durch den Umstand ermöglicht, daß diese Arbeit von ihrem Verfasser selbst schon in Maschinenschrift zur Drucklegung vorbereitet wurde; es erübrigte mir demnach nur mehr die Aufgabe, die stenographischen Notizen zu verwerten, die Emanuel v. Hibler seinem Manuskript beifügte, als er es entsprechend der ihm eigenen Sorgfalt wiederholt in Ausfeilung nahm. Auch die Auswahl der für die Arbeit von ihrem Verfasser angefertigten Photogramme ist zum größten Teil noch von ihm selbst getroffen worden. An einzelnen Stellen erwies es sich als angezeigt, aus dem Tagebuch, das E. v. Hibler gleichwie über seine vielen anderen Untersuchungen, auch über die vorliegende Arbeit mit großer Genauigkeit führte, Ergänzungen in den Text der Abhandlung aufzunehmen. Dieses Tagebuch beweist, daß die Aufgaben der vorliegenden Arbeit von ihrem Verfasser im Anschlusse an die der Obduktion des Falles folgenden ersten Untersuchungen, gleich am 26. Jan. 1909, und zwar um Mitternacht in Angriff genommen und von da an unter Einschaltung einzelner, teils im Thema gelegener, teils durch andere Arbeiten, teils durch Ferienzeiten und durch Erkrankungen bedingter Unterbrechungen bis zum 4. Febr. 1911 fortverfolgt wurden, wobei die letzte Zeit, und zwar vom 29. Nov. 1910 an wesentlich den im VII. Abschnitt aus dem Tagebuch mitzuteilenden Agglutinations- und Präzipitationsversuchen gewidmet war. G. Pommer.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Felsenbeines und weiter auf das hier anliegende Kleinhirn übergegriffen und in diesem die Abszeßbildung veranlaßt hatte.

Wie aus dem später noch im Auszug mitzuteilenden Obduktionsbefunde erhellt, ist allerdings betreffs des Ausganges dieses Falles das Schwergewicht mehr auf den Infektionsprozeß zu legen, als auf die Krebsbildung, da ja die Ausbreitung der Infektion auf die Dura der hinteren Schädelgrube, auf die Kleinhirnmeningen und auf das Kleinhirn selbst, unter Hirndruck und unter meningitischen Erscheinungen, den Tod herbeigeführt hat. Gleichwohl darf aber die Bedeutung der Krebsbildung für den Krankheitsverlauf nicht unterschätzt werden, da das Vordringen der Infektion zweifellos auf dem Boden der vorgreifenden Krebsbildung erfolgte und diese der Infektion den Weg bereitete. Der Carcinombefund verdient in diesem Falle auch wegen des Umstandes besondere Beachtung, weil er nicht bereits bei der anatomischen, sondern erst durch die histologische Untersuchung völlig sicherzustellen war.

Endlich sei in diesen einleitenden Bemerkungen über den wahrscheinlichen Zusammenhang der in dem Falle am Felsenbein nachweisbaren verschiedenartigen Krankheitsprozesse auch noch folgendes hervorgehoben: Der ungleiche Charakter der die chronische Otitis betreffenden histologischen Veränderungen des Felsenbeins leitet zu der Annahme, daß mindestens zwei der Art nach verschiedene und zeitlich weit auseinanderliegende Infektionsprozesse sich daselbst abgespielt haben. Der erste, dessen Beginn nach der Anamnese möglicherweise sogar in die Kindheit zurückreicht, bestand wohl in einer Otitis media, die schließlich großenteils in Granulationsbildung innerhalb der betroffenen Felsenbeinbezirke, insbesondere des Warzenfortsatzgebietes, ausging. Der zweite Infektionsprozeß war durch die Ansiedelung eines anaëroben Spaltpilzes bedingt und im besonderen wohl durch die Entwickelung eines auf dem Boden der alten Granulationen sprießenden Carcinoms eingeleitet. Diese neue Infektion zeichnete sich im Gegensatze zur früheren durch größere Bösartigkeit aus und führte infolge Uebergreifens auf das Kleinhirn frühzeitig zum Tode.

Die im Sinus sigmoideus nachweisbaren thrombotischen Veränderungen können der Zeit der Krebsausbreitung und der damit verbundenen zweiten Infektion ebensowohl vorausgegangen als auch vielleicht erst von der letzteren ausgelöst worden sein. In den histologischen Befunden findet meines Erachtens die erstere Annahme bessere Stützpunkte.

Entsprechend der überwiegenden Bedeutung des Infektionsprozesses im gegebenen Krankheitsfalle habe ich mir dessen nähere Kennzeichnung und insbesondere das Studium der Eigenschaften des dabei vorgefundenen Anaëroben zur Hauptaufgabe gemacht. Es erscheint dies um so mehr gerechtfertigt, als die Erreger solcher vom Mittelohr auf das Gehirn übergreifender Infektionsprozesse bisher nur teilweise und meist unzulänglich bekannt geworden sind. Für diese Tatsache werden später bei Besprechung der Differentialdiagnose des vorgefundenen Anaëroben literarische Belege beigebracht werden.

In den mannigfachen Komplikationen, die den vorliegenden Fall bezeichnen, wird der Literaturkenner, sofern er sie einzeln und für sich betrachtet, keine besonders ungewöhnlichen Vorkommnisse erblicken. Denn es findet sich in der Literatur eine Reihe von Fällen, in denen ein Plattenepithelcarcinom des Mittelohres mit chronischer Otitis bzw. auch mit Sinusthrombose zusammen bestand. Ebenso sind im Gefolge von chronischen Mittelohreiterungen Kleinhirn- oder Schläfelappenabszesse

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

öfters beobachtet worden. Ich verweise in ersterer Beziehung auf den von Bezold (*1*) überlieferten, mit Mittelohreiterung komplizierten Carcinomfall, ferner auf die von Kretschmann (*2*) beobachteten analogen Fälle, sowie auf die zwei von Treitel (*3*) und auf die beiden von Zeroni (*4*) beschriebenen Fälle und endlich auf die Einzelbeobachtungen von Whiting (*5*), Sessous (*6*), Compaired (*7*) u. a.

Was die weitere Komplikation, d. i. die Verquickung von chronischer Mittelohreiterung mit Kleinhirnabszeß im Falle meiner Beobachtung anlangt, so klären über die Häufigkeit dieses Vorkommnisses die von Körner (*8*), Rist (*9*), Heimann (*10*), Ghon, Mucha und Müller (*11*), Neumann (*12*), Isemer (*13*) u. a. beobachteten Fälle auf. Besonders sei in dieser Beziehung bemerkt, daß Neumann in seiner Monographie (*12*, p. 57—118) 165 Fälle von Kleinhirnabszeß bei chronischer Mittelohreiterung anführt, die er in der Literatur auffinden konnte, und unter denen in 49 Fällen Labyrintheiterung und in 15 Fällen außerdem Cholesteatom vorlag (*12*, p. 3).

Was beim Vergleich mit allen diesen Fällen den meiner Beobachtung auszeichnet und davon unterscheidet, ist das Zusammenbestehen von Carcinombildung innerhalb des Felsenbeines mit chronischer Mittelohreiterung, mit Sinusthrombose und mit Kleinhirnabszeß. Soweit ich in der Literatur Umschau halten konnte, habe ich einen ähnlichen Fall nicht verzeichnet gefunden.

Was die Entstehung des Kleinhirnabszesses in dem Fall meiner Beobachtung betrifft, so scheint mir, wie bereits erwähnt, die Fortleitung der Infektion vom Mittelohr auf das Kleinhirn auf dem Wege und Boden des Carcinoms erfolgt zu sein. Zu dieser Auffassung veranlaßt besonders die Tatsache, daß das Carcinom nur an jener einzigen Stelle in den Duraüberzug des Felsenbeins vorgewachsen und dieser zugleich hochgradig eiterig, jauchig durchsetzt und infiziert ist. Dieses kleine Feld liegt hart über dem Sinus sigmoideus, und es findet sich die Dura der hinteren Felsenbeinfläche wie gesagt, ausschließlich nur an dieser Stelle eiterig-jauchig verändert und zerstört.

Von den präformierten Wegen, die nach den Ausführungen von Boesch (*14*) die Eiterfortleitung von erkrankten Mittelohrbezirken in das Schädelinnere besonders häufig vermitteln, kommt im Falle meiner Beobachtung der innere Gehörgang nicht in Betracht. Auch der Weg entlang einer etwa vorhandenen Bogengangfistel ist ausgeschlossen, da die Cortischen Bögen und deren Umgebung, so weit sie zu übersehen, von narbigen Granulationen eingenommen sind. Daß die Infektion im Aquaeductus vestibuli oder cochleae vorgeschritten sei, ist auch unwahrscheinlich, wenngleich diese Möglichkeit offen bleibt, da die genannten Organteile und deren Umgebung von Krebsgewebe sich ersetzt finden.

Was für die Richtung der Infektionsausbreitung in dem Falle bestimmend gewesen sein mag, ist der ganzen Sachlage nach vorwaltend wohl die von der Carcinomentwickelung im Felsenbein abhängige Knochenzerstörung. Jedenfalls lassen die histologischen Befunde keine Zweifel bestehen, daß der Infektion der Weg zur Schädelinnenfläche durch die carcinomatöse Knochendestruktion eröffnet wurde. Diese Auffassung von der Entstehung des Kleinhirnabszesses stimmt auch mit der von Neumann (*12*, p. 9) hinsichtlich der Kleinhirnabszeßgenese aufgestellten Regel überein, daß „Infektionen auf präformierten Bahnen (mit Ausnahme des Aquaeductus vestibuli)“ „zu Meningitis, Infektionen auf nicht präformierten Wegen, einschließlich den Aquaeductus vestibuli, zu umschriebenem Extradural- und Hirnabszeß“ führen. Die Bedeutung eiteriger Knochenzerstörungen für die Infektionsfortleitung ist übrigens auch anderwärts genugsam beachtet und anerkannt. So weisen z. B. Neumann (*12*, p. 6, 7, 8) und auch Isemer (*13*, p. 244) bei Erklärung der Infektionsausbreitungen mit Nachdruck auf die sekundären Knochenerkrankungen hin und fordern die Beachtung dieses Umstandes.

Nach diesen vorausblickenden Erläuterungen will ich nun die zum näheren Verständnis und überhaupt zur Kennzeichnung des Falles dienlichen anamnestishen Daten, klinischen Beobachtungen, Obduktions- und histologischen Befunde der Reihe nach mitteilen und dabei mit den

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

seitens der Innsbrucker oto-laryngologischen Klinik vorliegenden Berichten und Beobachtungen beginnen, für deren gef. Ueberlassung dem Vorstande dieser Klinik Herrn Prof. G. Juffinger hiermit bestens gedankt sei.

I. Von der Krankheitsgeschichte des Falles.

Der Anamnese zufolge litt der am 23. Jan. 1909 in die Klinik aufgenommene 46 Jahre alte Patient Eduard Algi, Taglöhner aus Rankweil in Vorarlberg, um den es sich in dem Falle handelt, als Kind an einem Hautausschlag (Impetigo?) und war da auch „mit bösem Auge", wie das Volk sagt, behaftet. Im 7. Lebensjahre erkrankte er an „Gliedersucht", von der er nach etwa 12 Wochen genas. Er fühlte sich bis vor kurzem gesund.

Mit dem rechten Ohr hörte aber Patient bereits von Kindheit an schlecht, doch verspürte er daran angeblich vor den letzten 5 Wochen niemals Schmerzen. Nach seiner Angabe besteht seit 10 Wochen Ausfluß aus dem rechten Ohr. In den letzten 5 Wochen haben die Schmerzen stetig zugenommen; seit 2 Tagen fühlt Pat. Schwindel und Neigung auf die kranke Seite zu fallen. Ohrengeräusche hat er angeblich niemals bemerkt. Seit 8—10 Tagen kann Pat. nicht mehr pfeifen und das rechte Auge nicht mehr ganz schließen.

Ueber den Status praesens gibt das klinische Protokoll folgenden Bericht: Der mittelkräftige, große Mann, von mäßigem Ernährungszustand, zeigt rechterseits Parese aller 3 Facialisäste. Die Pupillen reagieren auf Akkommodation, Licht und konsensuell; die rechte Pupille weiter als die linke. Starker, horizontaler Nystagmus nach rechts, geringer nach links.

An Herz und Lungen nichts Krankhaftes nachzuweisen, ebensowenig am Abdomen. Der Harn enthält Nucleoalbumin, Eiweiß, keinen Zucker.

Nase frei, geringe Sekretborken im Vestibulum. Rachen und Kehlkopf normal.

Am linken Ohr Trommelfell und Hörschärfe normal; Pat. hört auf 10 m Flüsterstimme.

Im Gehörgang des rechten Ohres Eiter angesammelt, der putriden Geruch ausströmt. Nach Ausspritzung zeigt sich der Gehörgang verschlossen durch einen derben, gelappten bzw. höckerigen, etwas belegten, roten, polypenähnlichen Tumor.

Der Processus mastoideus nicht druckempfindlich, über demselben auch keine Schwellung bemerkbar.

Es gelingt nur kleine Teile der Geschwulst mittels der Schlinge aus dem Gehörgang zu entfernen. Dabei erweist sich die Geschwulst beträchtlich hart und zu Blutungen geneigt.

Nach Entfernung einiger Geschwulstteilchen erscheint der Gehörgang auffallend weit.

Die (nachträglich auf der Klinik selbst durchgeführte) histologische Untersuchung dieser Tumorstücke ergab den Befund von Granulationsgewebe, überkleidet mit dicker Epidermis und auch durchsetzt von tiefer eingreifenden Epithelleisten, so daß Verdacht auf Carcinom erweckt wird.

Nach dem skizzierten damaligen Befunde wird die klinische Diagnose gestellt auf Otitis med. chron. supp. dextra. Abscessus cerebelli dextri.

Die krankhaften Störungen nahmen am 24. Jan. zu, Pat. zeigte sich somnolent und geistig unorientiert, den Blick hielt er nach links gerichtet; die Pulsschläge sehr kräftig, 60 in der Minute. Der Kranke wird zur Eröffnung des Kleinhirnabszesses in die chirurgische Klinik übertragen. Dort konnte man jedoch wegen des rasch eintretenden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verfalles des Pat. den Eingriff nicht mehr unternehmen. Der Kranke starb bereits am Abend des 24. Jan. 1909.

II. Von dem Obduktionsbefunde des Falles.

Die von mir am 25. Jan. 1909 vormittags vorgenommene Obduktion ergab, später ergänzt durch die Befunde der mikroskopischen Untersuchung, als pathologisch-anatomische Diagnose: Walnußgroßer jauchiger Abszeß in der rechten Kleinhirnhemisphäre und regionäre putride Lepto- und Pachymeningitis mit den Anzeichen von Hirndruck. Eiterig-jauchige Otitis media, Ostitis und Periostitis des rechten Felsenbeines kombiniert mit Carcinomatose. Partielle, mit Obliteration ausgeheilte Thrombose des rechtsseitigen Sinus sigmoideus. Teilweises Oedem der Lungen, Stauungshyperämie in diesen und in den drüsigen Organen der Bauchhöhle. Parenchymatöse Degeneration und geringe Hypertrophie des linken Ventrikels bei Arteriosklerose der Aorta und ihrer großen Aeste.

Aus dem Obduktionsprotokolle seien folgende Befunde besonders hervorgehoben:

Nach Durchtrennung des Tentorium cerebelli zeigt sich auf der rechten Seite die Kleinhirnhemisphäre fest an die hintere Felsenbeinwand angepreßt, und an einer Stelle quillt daraus schmutzig graubrauner, dünnflüssiger, leicht jauchig stinkender Eiter hervor, der auch einzelne flockige Gebilde enthält.

Das der Schädelhöhle entnommene Gehirn bietet an den Großhirnhemisphären bei milchiger Trübung mancher Meningengebiete Abplattung der Windungen, seröse Durchfeuchtung und Cyanose der Rinde dar. Am Kleinhirn übertrifft die rechte Hemisphäre die linke erheblich an Größe, dabei ist sie ungleich schlaffer und weicher als diese; ihr Meningenüberzug weist eine bräunlich-gelbe Verfärbung auf.

Durch die hanfkorngroße Eröffnungslücke vorne am lateralen Rande der rechten Kleinhirnhemisphäre, aus der, wie erwähnt, stinkender Eiter hervorgequollen war, entleert sich bei Druck auf die Nachbarschaft aus dem darunter liegenden Abszeß wässerig-eiterige Flüssigkeit von putrider Beschaffenheit. Bezüglich der näheren Beschreibung des Kleinhirnabszesses, der bei der Sektion nicht weiter eröffnet, sondern erst später nach erfolgter Härtung des Gehirns durchschnitten wurde, verweise ich auf die später unten folgenden ergänzenden Angaben. Aus dem Obduktionsbefund führe ich noch an, daß im durchtrennten Wurmgebiet des Kleinhirns seine Substanz in großem Bereiche die Schnittflächen sulzig gequollen und mehr oder weniger gelb verfärbt zeigte. Der beträchtlich erweiterte 4. Ventrikel enthielt bernsteingelbe, etwas opaleszierend trübe Flüssigkeit.

Hinsichtlich der an der Dura des rechten Felsenbeines nach Entnahme des Gehirns vorliegenden Befunde sei folgendes hervorgehoben: In einem großen Bereiche der hinteren und zum Teil auch der oberen Fläche des Felsenbeines ist die Dura sulzig infiltriert, aufgelockert, verdickt und etwas schmutzig-grau oder braun-grün verfärbt. An einer beschränkten Stelle oberhalb des Sinus sigmoideus findet sich in der hier zunderig zerfallenden Dura auch ein etwa linsengroßer Substanzverlust, in dessen Grunde der Knochen des Felsenbeines freigelegt und jauchig-eiterig infiltriert erscheint. Das Tegmen tympani und dessen Dura sind nur in geringem Grade von entzündlichen Veränderungen ergriffen.

Der rechte Sinus sigmoideus ist im medialen Anteil völlig, im lateralen nur teilweise erfüllt von einem sulzigen, organisierten, hellbräunlichen Thrombus. Die Wände dieses geschrumpften Blutleiters erweisen sich großenteils fest mit dem Knochen verwachsen, in den seitlichen Teilen schließen sich eng an: die erwähnten, jauchig infiltrierten, bzw. zunderig zerstörten Gebiete der Dura und des Felsenbeines. Vom Carcinom, das später an Durchschnitten zur Beobachtung gelangte, konnte bei der äußeren Besichtigung an keiner Stelle irgendetwas bemerkt werden.

Bei Aufmeißelung des Felsenbeines in der Paukenhöhlengegend findet sich nicht bloß das Gebiet des Cavum tympani, sondern auch dessen Nachbarschaft in ihren Knochenräumen ausgefüllt mit einer schmutzig-weißen oder bräunlich-grauen Substanz, die zum Teil aus eiterig-jauchiger Flüssigkeit, vorwaltend jedoch aus festem, durch Aufgießen von Kochsalzlösung nicht wegschwemmbarem Materiale besteht. Dieses letztere gleicht ganz einer Gerinnungsmasse und zeigt eine mehr

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lichtgraue Färbung. Schleimhautreste oder Bestandteile des inneren Gehörorganes sind in dem Aufmeißelungsgebiet nirgend erkennbar. Der Knochen erweist sich örtlich arrodiert und zerstört und ist vollständig in der erwähnten Erfüllungsmasse untergegangen. Diese Veränderungen erstrecken sich auf die gesamten hinteren Teile des freigelegten Felsenbeinbezirkes und bis in die Nachbarschaft der Bogengänge; die Schnecke erscheint davon nicht betroffen.

Bei Besichtigung der Umgebung des rechten Ohres zeigt sich, daß der äußere Gehörgang mit den anschließenden, teilweise eröffneten Warzenfortsatzzellen ein einheitliches Wundgebiet darstellt, in das ein Gazetampon eingelegt ist. Nach Entfernung dieses letzteren dringt aus der Tiefe des Felsenbeines zurückgestauter jauchiger Eiter hervor.

In der rechten Retromaxillargegend finden sich einige beträchtlich angeschwollene, jedoch nicht eiterig veränderte Lymphdrüsen.

Endlich ist hier noch über das Verhalten des Kleinhirnabszesses, wie dieses sich am gehärteten Objekt auf dem Durchschnitt darstellte, zu berichten.

Die Abszeßhöhle ist, wie die nebenstehende im Verhältnis von 10,5:9 verkleinerte Textfigur 1 zeigt, etwas über walnußgroß und

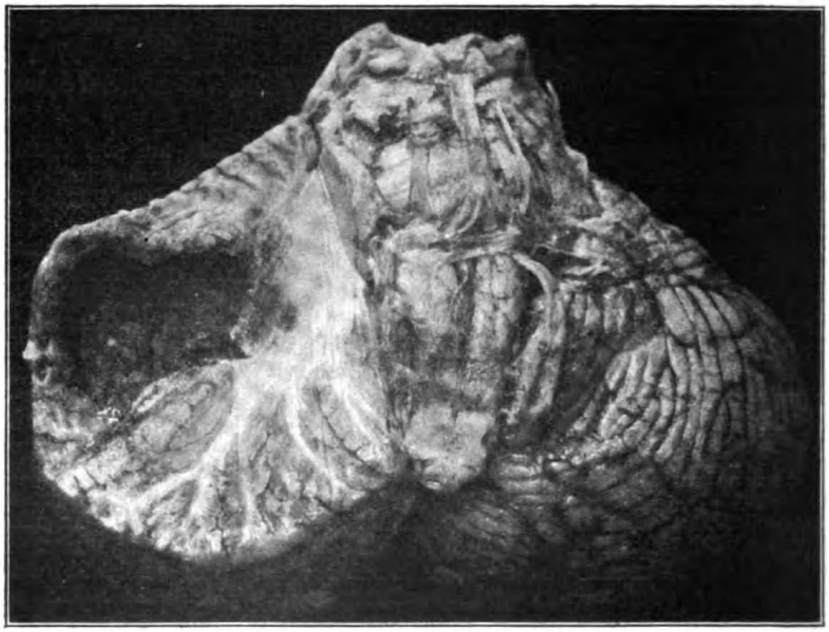


Fig. 1. Durchschnitt durch die rechte Kleinhirnhemisphäre mit der Abszeßhöhle, von unten gesehen.

nimmt die seitlich-hinteren Teile des Lob. quadrangularis und die seitlich-vorderen des Lob. semilunaris der rechten Kleinhirnhemisphäre ein. Am seitlich-vorderen Rande der Hemisphäre reicht der Abszeß in einem begrenzten Gebiete an die Pia heran; er barst an dieser Stelle, wie erwähnt, nach dem Durchschneiden des Tentorium cerebelli, wobei sich aus der so entstandenen Lücke ein Teil des in der Abszeßhöhle angesammelten putriden Eiters ergoß. In der Nachbarschaft der Perforationslücke umrahmen den Abszeß teils erweichte, teils noch unveränderte Windungslamellen des Lob. quadrangularis in wechselnd dicken Lagen. Von einer pyogenen Membran ist nirgends eine Spur zu sehen. Die Wände des Abszesses erscheinen an den Stellen, an denen sein Inhalt abgelaufen ist, rauh und wie fetzig zerfallend und sind innen größtenteils grün- oder grau-schwärzlich verfärbt.

Die durch Bakterieneinwirkung bedingte, auf Schwefeleisenbildung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

beruhende Grün- und Schwarzfärbung des den Abszeß umschließenden Hirngewebes war bereits am frischen Objekt vorhanden. Am Durchschnitt des gehärteten erweist sich der Abszeß vorherrschend wie von einem breiten roten Band umfangen, so zahlreich und dicht sind die den Abszeß unmittelbar umgrenzenden weißen Marklager von frischen, zumeist punktförmigen Blutungen eingenommen. Die reichlichere Schwarzfärbung im medialen Randgebiet des Abszesses mag sich wohl hauptsächlich daraus erklären, daß dort die Blutungen bereits länger bestehen und reichlicher erfolgten, zum Teil aber auch aus dem lebhafteren Farbenkontrast, den daselbst die unmittelbare Nachbarschaft der blendend-weißen Marklamellen des Arbor vitae bedingt und hervorbringt.

Dem beschriebenen Verhalten nach trägt dieser Kleinhirnabszeß alle Zeichen einer rezenten Bildung an sich, er entbehrt insbesondere jeder Kapselmembran und gehört also im Sinne der Bezeichnungen von R. Müller (*15*) zu den „parenchymatösen" und nicht zu den „interstitiellen" Abszeßformen. Im engeren kennzeichnet ihn seine Beschaffenheit aber noch als jene spezifische Abszeßform, bei der anaërobe Bakterien im Spiele sind. Denn, wie Neumann bereits (*12*, p. 12) treffend ausführt, zeigen diese gegenüber den durch gewöhnliche Eitererreger (grampositive Kokken) bedingten Hirnabszessen ein ganz anderes anatomisches Bild. Sie haben statt einer distinkten Membran „weiche nekrotische Ränder" und enthalten nicht dicken „guten", sondern dünnflüssigen stinkenden Eiter, bzw. nach Neumanns Beschreibung „halbflüssige nekrotische Massen und bröckeligen Detritus".

III. Von den anatomischen und mikroskopischen Befunden des Felsenbeines.

Behufs näherer Untersuchung des Felsenbeines wurde es nach Fixierung in 4-proz. Formaldehydlösung in 6,5-proz. Salpetersäure entkalkt und hierauf das Felsenbeininnere durch Anlegung von 2 vertikalen Frontaldurchschnitten der Betrachtung zugänglich gemacht.

Der vordere dieser frontalen Durchschnitte (s. Textfig. 2) durchquert die Keilbeinhöhle, schneidet die hintere Wand der Arteria carotis (bzw. ihres Knochenkanales) in der ganzen Ausdehnung des oberen vertikalen und des horizontalen Abschnittes, trennt die Spindel der Schnecke im mittleren Anteil quer durch und trifft den Warzenfortsatz in seiner größten Ausdehnung ungefähr $^1/_2$ cm hinter dem äußeren Gehörgang.

An dieser Schnittfläche nimmt die eiterig durchsetzte und in den mittleren Teilen auch bröckelig zerfallene Afterbildung das ganze Gebiet der Trommelhöhle, ohne daß von ihrem Hohlraum noch eine Restspur erhalten ist, und ihre Umgebung in etwa Kronenstückausdehnung ein.

Die Afterbildung dringt oben im Gebiete zwischen Warzenfortsatz und Schnecke und insbesondere über dem inneren und mittleren Drittel des äußeren Gehörganges in die Decke des Felsenbeines, bis nahe an die Dura hin, vor. Der mediale Geschwulstrand hält sich in seinem oberen Anteil 2—4 cm von der Schnecke entfernt, unterhalb von ihr ist er in konvexem Bogen medialwärts weit vorgeschoben und tritt in seinen unteren Anteilen nahe an den absteigenden Schenkel des Canalis caroticus heran. Die untere Grenzlinie der Afterbildung verläuft größtenteils im unteren Knochensaum des Felsenbeines, zeigt in der Umrahmung des Foramen stylomastoideum eine zackige Vorbuchtung und dringt in die medialen Anteile des Knochens, sie völlig zerstörend, vor und auch etwas ins anliegende, narbig verdichtete und teilweise auch streifig infiltrierte Muskel- und Zellgewebe hinein.

Was das Verhalten jener Teile des Felsenbeines, die vom Krebs freigeblieben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sind, anlangt, so ist insbesondere hervorzuheben, daß der Warzenfortsatz in einer Breite von $1^1/_2$ cm aller pneumatischen Zellen ermangelt, also in ganzer Ausdehnung, und zwar bindegewebig konsoldiert ist, und daß auch die Schnecke in ihrem häutigen Teil verödet und namentlich am medialen und unteren Saum von einem auffällig dichten 2—4 mm breiten Knochenbindegewebszug umrahmt ist.

Der zweite, d. i. der hintere von den beiden durch das Felsenbein geführten Frontalschnitten läuft in einem Abstand von $1^1/_2$ cm mit dem vorderen parallel, berührt das Foramen für den Nervus glossopharyngeus und vagus am vorderen Rand und fällt im lateralen Teil des Sinus sigmoideus mit dessen Achse zusammen. Die Afterbildung besetzt im Bereiche dieses Durchschnittes das Felsenbein oben bis nahe an die Dura hin, medial und unten greift sie bis an den obliterierten Sinus sigmoideus und lateral bis zum inneren Rand des sklerosierten Warzenfortsatzes vor.

Schließlich wurde das Verbreitungsgebiet der Geschwulst auch noch durch eine teilweise Abtragung der Decke des Felsenbeines näher ermittelt. Diese

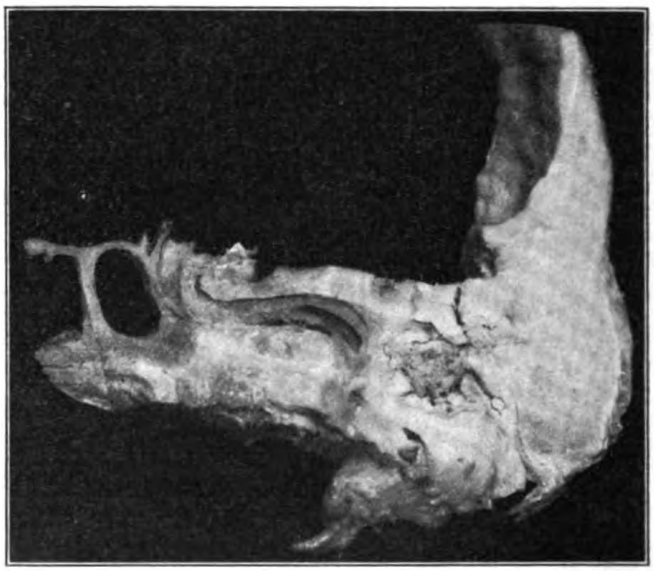


Fig. 2. Vorderer frontaler Durchschnitt durch das rechte Felsenbein. ($^7/_9$ der natürlichen Größe).

Abtragung erfolgte durch einen etwas nach vorne geneigten Frontalschnitt, der an der oberen Fläche des Felsenbeines einsetzte und ungefähr in der Achse des äußeren Gehörganges bis an die Grenze des äußeren und mittleren Drittels desselben, und zwar seitlich geführt wurde, ferner mittels eines sagittalen Vertikalschnittes, der mit dem seitlichen Ende des ersteren unter rechtem Winkel zusammenstieß. Auf diese Weise konnten die Deckenteile der Trommelhöhle und des medialen Gehörganggebietes abgehoben werden und stand der Einblick in diese Abschnitte offen.

Dabei zeigte sich nun die Gegend der Trommelhöhle von bröckeligem, weißlichem Materiale erfüllt und ebenso auch die innersten Teile des äußeren Gehörganges mit solchem vollgepfropft. Vom Trommelfell ließ sich mit freiem Auge keine Spur erkennen, die freigelegten Wände des Gehörganges zeigten sich verdickt und ihre Innenfläche durch vorragende weißliche Krümel uneben.

Zur Ermittelung der Natur der Neubildung und der übrigen Veränderungen am Felsenbein, insbesondere auch am obliterierten Sinus transversus, wurden von 3 Stellen Stücke ausgeschnitten und diese nach Einbettung in Celloidin in Schnitte zerlegt. Die Wahl fiel dabei:

1) auf das Deckengebiet der Trommelhöhle und der inneren Teile des äußeren Gehörganges; das dieser Stelle entnommene Stück ist

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der (0,75 und 0,5 cm der Höhe bzw. Breite, 2,75 cm der Dicke nach messende) laterale Teil jenes Segmentes, das vom Felsenbeindach durch den Horizontalschnitt, wie erwähnt, abgetrennt wurde und gehört größerenteils dem vorderen als dem mittleren von den 3 Hauptteilstücken an, in die das Felsenbein bei der späteren Anlegung der beiden schon beschriebenen vertikalen Frontaldurchschnitte zerfiel;

2) auf den innen vom sklerosierten Warzenfortsatz liegenden Abschnitt des Felsenbeines in einer Ausdehnung von 3,5 cm in der Höhe, 1,25 in der Breite und 1 cm in der Dicke; dieser Block entstammt dem mittleren Hauptteilstück des Felsenbeines und schließt den Kernteil der Geschwulst mit der Region der Mittelohrräume in sich;

3) auf ein 1,1 cm breites Segment aus dem hinteren Hauptteilstück des Felsenbeines mit dem obliterierten Sinus transversus, das vom Foramen des Nervus vagus und accessorius 0,7 cm seitab liegt.

Was die Befunde in den Schnittpräparaten vom Block I anlangt, sei zunächst auf jenen aufmerksam gemacht, der sich am äußeren Gehörgang, und zwar an der im Schnitte vorliegenden oberen Hälfte desselben, darbietet. Es findet sich die Umrahmung des in den betreffenden Schnitten querdurchsetzten Gehörganges fast in ganzer Ausdehnung durch ein Granulationsgewebe gebildet, das sehr reichliche, zu Strängen, Nestern und Kugeln angeordnete Plattenepithelwucherungen enthält und bei örtlichem Gefäßreichtum vielfach, m. m. dicht, Leukocyteninfiltrate aufweist. Diese in typischer Weise krebsig veränderte Wandstrecke ist großenteils 1,6 mm breit und schließt mehrfach verhornte, geschichtete Epithelzellhaufen, Perlkugeln ein; einzelne der letzteren finden sich auch m. m. abgelöst und in das Lumen des Gehörganges vorgeschoben.

Die an dieses krebsige Granulationsgewebe angrenzende Knochenwand des äußeren Gehörganges ist vorne und oben völlig erhalten, hinten jedoch in ganz ähnlicher Weise wie der häutige Teil des Gehörganges durch krebsiges Granulationsgewebe ersetzt. Noch in viel weiterer Entfernung vertritt dieses letztere auch die Deckenteile des Felsenbeines, es greift in der Richtung nach hinten und oben an einer Stelle fast an die Dura vor.

Der hier am weitesten vorreichende Ausläufer des narbigen Granulationsgewebes ermangelt jedoch bereits der krebsigen Einlagerung. In diesen nicht krebsigen Ausläufern und auch in den übrigen m. m. krebsigen Teilen des Granulationsgewebes finden sich da und dort Anhäufungen von braunem, körnigem Pigment sowie einzelne erweiterte Gefäßräume vor. Letztere enthalten auch zerfallendes Blut in Form verschieden großer hyaliner Tröpfchen und Kugeln, ferner einige verquollene Zellen und sind an ihrer Innenfläche mit einem Kranze gewucherter Endothelien besetzt. Im knöchernen Deckengebiet des Antrum tympanicum hält sich die Grenze der krebsigen Teile noch etwa 1,6 mm von der Dura entfernt.

Im besonderen hervorzuheben ist hier auch noch, daß hinten und oben vom äußeren Gehörgang das ins Gebiet vom Antrum tympanicum vorwachsende krebsige Granulationsgewebe in einem $^1/_4$ qcm großen Felde zahlreiche nekrotische Knochenbälkchen und splitterige Reste von solchen einschließt und selbst größtenteils nekrotisch zerfallen ist.

Vom Block II wurden sowohl an der medialen als auch an der lateralen Fläche Schnitte abgenommen. Diese Schnitte stellen entsprechend der Herkunft des Blockes Sagittalschnitte durch die mittleren bzw. seitlichen Teile des Felsenbeines dar, und zwar betreffen die von der medialen Fläche Gebiete, welche 1 cm, und die von der lateralen Fläche solche, welche 2 cm vom Meatus audit. intern. seitab liegen.

Was die an diesen Schnitten zu beobachtenden histologischen Veränderungen anlangt, so ergibt schon die Lupenbetrachtung, daß

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

das Felsenbein in den Schnitten von der medialen Blockseite bis auf kleine Randteile fast in ganzer Ausdehnung durch die krebsige Aftermasse ersetzt ist, während in den Schnitten von der lateralen Blockseite Einlagerung von Krebsgewebe nur in den mittleren Gebieten des Felsenbeines besteht. In den Schnitten von der medialen Blockseite ist die Knochensubstanz des Felsenbeines nur oben und unten im Randbereiche und im Innern an der Gehörgangumrahmung teilweise erhalten, im übrigen jedoch durchweg von der Afterbildung eingenommen, wie die nebenstehende Textfigur 3 erkennen läßt.

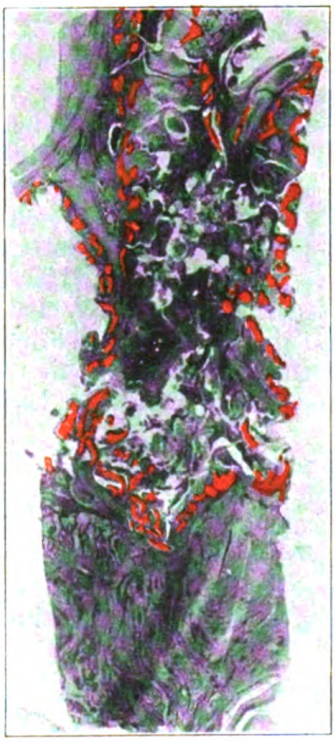


Fig. 3. Sagittaler Durchschnitt durch den medialen Teil des aus dem mittleren Hauptteilstück des rechten Felsenbeines herausgeschnittenen Blockes II. Die vorgreifenden Carcinomwucherungen durch Farbe kenntlich gemacht. (Beil. $3^1/_2$-fache Vergrößerung.)

Fig. 4. Sagittaler Durchschnitt durch den lateralen Teil desselben Blockes II wie Fig. 3. Die Carcinomeinlagerungen durch Farbe kennbar gemacht. (Beil. $3^1/_2$-fache Vergrößerung.)

In dieser Figur zeigen sich am vorderen Schnittrand, der abgesehen vom Gehörgangsegment jeder natürlichen Begrenzung ermangelt, alle Felsenbeinteile von der Afterbildung eingenommen; am unteren Rande blieb der mit Muskel- und Sehnengewebe besetzte Knochen nur im hinteren Anteil erhalten, vorne fiel er jedoch der Afterbildung zum Raube und ebenso im mittleren Bereiche dieses Randes; dem letzteren entlang ist die Afterbildung auch noch in die anliegende Muskulatur etwas vorgedrungen; am hinteren Schnittrande, der im oberen und mittleren Teile der hinteren Fläche des Felsenbeines und zwar seiner natürlichen Begrenzung entspricht, findet die Afterbildung oben in der Dura ihr Ende, während sie in den mittleren Teilen diese zerstört und über sie hinaus gegen den Blutleiter wenn auch nicht bis zur Oberfläche des hier anliegenden Kleinhirns vordringt.

Was die Schnitte von der lateralen Blockseite betrifft, so findet sich, wie gesagt, die Afterbildung in denselben auf ein viel [illegible] Feld der spongiösen Binnenteile des Felsenbeines, nämlich auf

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Nachbarschaft des Antrum mastoideum bzw. auf den Bereich dieses selbst beschränkt; die Randbezirke des Felsenbeines, die in diesen Schnitten vorliegen, sind in ziemlich breiten Schichten erhalten geblieben. Entsprechend dem oberen Teil der hinteren Fläche des Felsenbeines zeigen diese Schnitte den Duraüberzug und in demselben die vordere Hälfte des zum Teil obliterierten Sinus getroffen (vgl. Textfig. 4).

Bezüglich der Beschaffenheit der das Felsenbein einnehmenden Gewebsbildungen sei hier gleich hervorgehoben, daß diese keineswegs von gleichartiger Natur sind.

Es handelt sich vorwaltend um ein narbiges, dabei krebsig infiltriertes und zugleich mehr oder minder nekrotisch verändertes Gra-

Fig. 5. Das obere Gebiet des in Fig. 3 dargestellten Schnittes bei beil. 6-facher Vergrößerung.

nulationsgewebe, teilweise aber auch bloß um eines, das eiterig durchsetzt und auch jauchig zerfallen erscheint.

An den Schnitten von der medialen Blockseite zeigt sich das Krebsgewebe insbesondere in den Gebieten der Randausbreitung und ferner in der Umgebung des Gehörgangsegmentes erhalten, während es in den mittleren Teilen völlig nekrotisch verändert ist. Erhalten blieb es in dem kleinen Felde vor dem Gehörgangsegment, in dem auch die zelligen Infiltrate nahezu fehlen, die hinten und oben vom Gehörgangsegment und auch sonst an den krebsigen und auch an den nicht-krebsigen Granulationen in verschieden hohem Grade allenthalben bestehen.

Die zellig-eiterigen Infiltrate zeigen eine schärfere Ausbildung besonders an jener Stelle des unteren Felsenbeinrandes, an der, wie erwähnt, auch die dort ansetzenden Muskeln teilweise in die entzündliche Granulationsbildung einbezogen sind.

In dem nekrotischen mittleren Krebsgebietfelde finden sich wie auch sonst zahlreiche Knochensequesterstückchen, die gleichwie auch manche nicht nekrotisierte Knochenbälkchen sich m. o. m. vollständig, teils von Krebszellvegetationen, teils von entzündlichem Granulationsgewebe umgeben bzw. arrodiert, teils auch von Eiter umlagert zeigen.

An dem im Schnitt getroffenen Segment der innersten Teile des äußeren Gehörganges erweist sich dessen Wand frei von krebsigen Einlagerungen und in ihrem unteren Gebiete überhaupt nur wenig verändert, im oberen hingegen infolge reicher Leukocyteninfiltration beträchtlich verdickt. Im Lumen des Gehörganges liegen einige mit Eiter bedeckte kleinste Knochensequester. (Vgl. bezüglich dieser Befunde obige Textfig. 5.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den Schnitten von der lateralen Blockseite, in denen das Krebsgewebe ein relativ kleines Gebiet des Felsenbeines einnimmt, hat im übrigen in allen Binnenräumen des Knochens vorherrschend das schon erwähnte narbige und dabei m. m. zellig infiltrierte Granulationsgewebe Platz gegriffen. In topographischer Hinsicht handelt es sich hierbei (vergl. Textfig. 4) großenteils um Spongiosaräume der medialen Warzenfortsatzregion. Oertlich schließt dieses narbige Granulationsgewebe reichlich Häufchen und Klumpen oder auch vereinzelte Körner von Blutpigment ein; auch Hämorrhagien und frische entzündliche Veränderungen, wie Fibrinnetze und Eiterherdchen finden sich vielfach in dem alle Markräume erfüllenden Granulationsgewebe.

In dem die Mitte des Schnittes einnehmenden carcinomatösen Felde dieser Felsenbeinregion, das in Textfigur 6 bei beiläufig 7-facher Vergrößerung

Fig. 6. Das mittlere Gebiet des in Fig. 4 dargestellten Schnittes bei beil. 7-facher Vergrößerung.

wiedergegeben ist, bemerkt man nur an wenigen Stellen Knochensequester, die der Lage und dem Aussehen nach durchaus der Spongiosa entstammen und ebenfalls von vereiterten Granulationen oder von Krebsgewebe oder teils von jenem, teils von diesem umgeben und auch m. m. arrodiert sind.

Die im oberen Teil des Schnittpräparates (s. Textfig. 4) vorhandene, der hinteren Felsenbeinfläche angehörige Dura zeigt, abgesehen von chronischen Entzündungsveränderungen in ihren oberflächlichen Schichten, mehrere zerstreut liegende hämorrhagische Exsudatherdchen.

Der Dura schließt sich untenzu ein Segment der vorderen Wand des Sinus transversus beziehungsweise der ihn einnehmenden von feinen Kapillaren reich durchsetzten von Blutaustritten eingenommenen Thrombusreste an. (Vgl. Textfig. 6.)

Noch hochgradigere Veränderungen weisen im Sinusbereiche die vom Block III angefertigten Schnittpräparate auf, die die medialen hinteren unteren Teile des Felsenbeines in der Umgebung des Sinus im Sagittaldurchschnitte zur Ansicht bringen. Hier zeigt sich die knöcherne Umrahmung in ihrem oberen vorderen Anteil durch Krebsgewebe und vereiternde Granulationen völlig sequestriert. Direkt nach vornezu ersetzen hier den Knochen in Vernarbung begriffene Granulationen, und nur im unteren Anteil ist die Knochenumrahmung des Sinus erhalten geblieben. Der Blutleiter zeigt sich hier im Inneren völlig mit lockerem gefäßreichen Bindegewebe ausgefüllt, in seinen Wänden von ebensolchem eingenommen und als Ganzes beträchtlich geschrumpft. Das auf thrombotischer Grundlage entwickelte Füllgewebe des Blutleiters enthält hier auch einige kavernöse Gefäßräume, Thrombus-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

reste sind in ihnen jedoch nicht mehr erkennbar. An der hinteren Wand des Sinus ist die straffe Dura kaum irgendwie verändert, aber zwischen der oberen Sinuswand und den erwähnten Sequestern der knöchernen Umrahmung der Sinusfurche liegt ein breiter Streifen von Granulationsgewebe, das nach vornezu eiterig, nicht jedoch krebsig durchsetzt ist, wohl aber im hinteren Anteil viele Krebsvegetationen einschließt und dabei in vorgeschrittener Vernarbung begriffen ist.

Gleichwie in den Schnittpräparaten von der medialen Fläche des Blockes II so findet sich auch hier das dem Felsenbeine unten bzw. vornezu anliegende Muskel- und Zellgewebe entzündlich verändert und m. m. stark verödet.

IV. Bericht über die bakteriologische Untersuchung.

A. Die bakteriologischen Befunde am frischen Eiter- und Jauchematerial des Kleinhirnabszesses und des Felsenbeininneren.

Die mikroskopischen Untersuchungen der aus dem Kleinhirnabszesse entleerten schmutziggrauen und, wie gesagt, putrid riechenden Eiterflüssigkeit ergab in Gram-Präparaten den Befund von zahlreichen, meist kokkenartig kurzen, mitunter aber auch langgestreckten gramnegativen Stäbchen und außerdem von wenigen grampositiven Streptokokken. Die zelligen Elemente des Eiters zeigten im mikroskopischen Bilde ungewöhnlich weitgehenden und ausgebreiteten Zerfall, so daß sie nur in wenigen Präparaten so gut darstellbar waren, wie in dem in Fig. 1 der Tafel dargestellten.

Im besonderen hervorheben möchte ich hier die Beobachtung, daß an manchen Stellen der Präparate die langgestreckten Stäbchen Sporenanlagen oder vollkommen ausgebildete Sporen entwickelt zeigen. Von dieser Tatsache habe ich mich durch Anfertigung zahlreicher Deckgläschenausstrichpräparate überzeugt, die ich entweder trocken oder mit Kochsalzlösung auf Objektträger gelegt untersuchte.

An dieser Stelle ist ferner auch noch anzuführen, daß an manchen der kurzen und der langen Stäbchen der Präparate bei Zusatz von Kochsalzlösung zum Eiter bei Untersuchung im hängenden Tropfen deutliche, wenn auch nur wenig lebhafte Eigenbewegung zu beobachten war.

B. Die Ergebnisse des Kulturverfahrens.

Bei meinen Züchtungsversuchen bildeten sich nach Einimpfung in Agarnährböden, die mit Hirnbreidekokt zubereitet waren (bei Brüttemperatur), bereits innerhalb von 24 Stunden Kolonieen, und zwar von Linsengestalt, mit glatten, wenig konvexen Flächen, und von zumeist kaum 1 mm erreichendem Durchmesser (vgl. Fig. 2, Taf.).

Im Bereiche oder in der Nachbarschaft der Kolonieen kam es unter diesen Umständen ebenso wie in den Kulturen, die in traubenzuckerhaltigem Agar von gewöhnlicher Zusammensetzung erzielt wurden, in der Regel am 2. oder 3. Tage auch zur Entwicklung von Gasbläschen (vgl. Fig. 3, Taf.).

Die Kolonieen in diesen Nährböden zeigten bei mikroskopischer Betrachtung selbst an den äußersten Randteilen manchmal keine deutliche, wenn aber, so eher eine körnige als fädige Struktur und erschienen dabei übrigens meist mehr oder weniger dunkelbraun gefärbt.

Nach den vorhin genannten Eigenschaften und im Sinne der von mir anderorts (*16*, p. 57, 58) gebrauchten Ausdrucksweise sind die ge-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schilderten Kolonieen dieses Anaërobiers zum Typus der „geschlossenen Kolonieen" zu stellen. Den gemeinten Typus hält jedoch der Mikrobe in seinen Kolonieen zwar in der Regel, aber doch nicht unter allen Umständen ein. In gewissen Fällen nahmen die Kolonieen bei meinen Züchtungsversuchen Wollbällchen- oder Flockenform und nicht typische Linsengestalt an. (Vgl. Fig. 4 und 5, Tafel.) Derartige Kolonieen besaßen dann „zerschlissene", aufgefaserte Ränder und ausgesprochen fädige Struktur.

Dieses Verhalten der Kolonieen beobachtete ich z. B. in Kulturen, die nach Einsaat von Sporenmaterial des Mikroben und nach anschließendem, 2 oder 3 Minuten langem Erhitzen des Nährbodens in strömendem Wasserdampf erzielt wurden. Den Umständen gemäß konnten die Kolonieen solchenfalls nur aus Sporenkeimen der Mikroben hervorgegangen sein. Aber auch aus vegetativen Keimen erwachsende Kolonieen entwickelten sich in manchen Traubenzuckeragarkulturen zu zerschlissenen Gebilden. Ein solcher Befund ergab sich z. B. nach Verimpfung von Mikrobenmaterial aus einer 6-tägigen Hirnbreikultur in Traubenzuckerpeptonkochsalzagar, welcher Nährboden mit Muskeln aus einer Menschenleiche zubereitet worden war.

In den Agarkolonieen zeigen die Individuen des Mikroben, wie die mikroskopische Untersuchung davon abgelöster Teilchen im hängenden Tropfen ergibt, in der Regel sehr verschiedene Formen. Es finden sich meist kokkenartig kurze Gebilde, die nach Einsaat von Sporenmaterial des Mikroben in Traubenzuckerserumagar, wie schon erwähnt, nach angeschlossenem 2—3 Minuten langem Erhitzen des Nährbodens im strömenden Wasserdampf erzielt wurden, so daß sie sich unzweifelhaft aus Sporen entwickelt hatten. Aber keineswegs bloß aus Sporen hervorgegangene Kolonieen zeigten in 1-proz. Traubenzuckeragarkultur dieses Verhalten, sondern auch aus Vegetationsformen erwachsene Kolonieen.

Neben den so in vorwaltender Menge entwickelten kokkenartig kurzen Gebilden finden sich ferner auch, wenngleich manchmal nur in mäßiger Anzahl, 2—3mal längere Stäbchen.

Der Dicke nach weichen dabei die Formen weniger voneinander ab. Uebrigens liegen die kurzen vielfach in Paaren, wohl auch zu 3 und 4 beisammen, die langen bilden mitunter Fäden und sind dann meist zu größeren Bündeln und Haufen vereint. (Vgl. Fig. 6, Tafel.)

Ganz ähnlich verhalten sich die Wuchsformen der Mikroben, wie ich im Anschlusse hier gleich vorweg bemerke, in Gelatinekulturen.

Einigen Bestimmungen zufolge, die ich an Mikrobenindividuen von einer 7-tägigen Gelatinekolonie durchgeführt habe, schwankt die Länge der ungeteilten Mikrobenindividuen zwischen 2—5 μ bei einer Breite von 0,4—0,8 μ.

In Teilung begriffene Individuen zeigten bei einer Breite von 0,6—0,8 μ eine Länge von 3—6 μ.

In vielen, wenngleich nicht in allen Fällen kann man an manchen, sowohl der kurzen als langen Stäbchen aus den Agarkolonieen schlängelnde, fortschreitende, auch purzelnde Eigenbewegung beobachten, wenn man die Kolonieenteilchen im hängenden Tropfen untersucht. Solche Eigenbewegung konnte auch an sporenhaltigen Stäbchen beobachtet werden und nicht nur an dem Materiale von Agar- sondern auch von anderen Kulturen.

Zum Nachweise der Geißeln des Mikroben gelangte ich erst

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nach vielen fehlgeschlagenen Versuchen, die ich besonders nach dem Fischerschen[1]) und Zettnowschen[2]) Verfahren anstellte; namentlich der erstgenannten Methode, die ich bereits beim Nachweise der Geißeln anderer Mikroben mit gutem Erfolg geübt habe, bediente ich mich im weiteren Verlaufe zu ihrer Darstellung.

Es ergab sich dabei, daß die welligen Geißeln vorherrschend an den Längsseiten der Stäbchen sitzen, und zwar in größerer Anzahl, nämlich zu 12—18, und daß sie die Stäbchen um das Zwei- bis Dreifache übertreffen (s. Fig. 7, 8, 9, Tafel).

Auch bei diesen Untersuchungen ergab sich mir neuerlich die Erfahrung, daß für den Erfolg der Geißelfärbung fast mehr die Beschaffenheit der Kultur, in der die Mikroben sich entwickelt haben, als die Beschaffenheit der Beize ausschlaggebend ist, die in Verwendung kommt.

Wenn die Kulturen 3—4 Tage alt geworden sind und dabei die alkalische Reaktion nicht eingebüßt haben, so kommen an manchen namentlich der langen Stäbchen kleine, fast völlig kugelige und endständige Sporen zur Beobachtung, so daß die Stäbchen endlich ein trommelschlägelförmiges Aussehen darbieten (s. Fig. 10 und 11, Tafel).

Zu solcher Sporenbildung kommt es in der Regel mehr herdweise, an Stellen reichlicher Fadenentwickelung, wo man sie dann meist in größerer Anzahl vorfindet. Unter den angeführten Bedingungen bildet der Mikrobe, was hier gleich hervorgehoben sei, auch in den Serumnährböden und im Hirnbrei gleichwie in anderen Kulturen Sporen von der beschriebenen Art.

Was die Gelatinekulturen anlangt, so ist noch im besonderen anzugeben, daß die in traubenzuckerhaltigen Gelatinenährböden ausgesäten Mikroben — und zwar, wenn diese Nährböden eine analoge Zusammensetzung haben wie die oben erwähnten Agarnährböden — bei 20—23° C kaum vor dem 6.—8. Tag zu kleinen punktförmigen Kolonieen sich entwickeln (vgl. Fig. 12, Tafel).

Bei der weiteren Entwickelung können die Gelatinekolonieen verschiedene Größe erreichen (s. Fig. 13), doch bleiben sie mitunter auch bei Hirsekorngröße stehen, während sich sonst in der Folge im Bereiche oder in der Nachbarschaft der Kolonieen bzw. der zusammenfließenden Vegetationen Gasblasen bilden und noch später, wenn auch häufig sehr langsam und allmählich, Erweichung und endlich Verflüssigung der Gelatine eintritt. Diese letztere Veränderung stellt sich oft erst in der 4., 5. Woche oder noch später ein. In solchen Fällen werden die gebildeten Gasblasen lange Zeit in der zähen Gelatine festgehalten und vermögen nicht wie sonst emporzudringen und zu entweichen (s. Fig. 14, Tafel). Abgesehen von den vereinzelten Fällen, in denen, wie erwähnt, die Kolonieen ihr Wachstum bei Hirsekorngröße einstellten und dauernd getrennt blieben, erfolgte der Regel nach die völlige Verflüssigung der Gelatine unter Zubodensinken der Kolonieen etwa bis zum 30. Tage.

Was die Randbeschaffenheit der durchwegs kugeligen (Gelatine-) Kolonieen betrifft, so ist anzuführen, daß ich an ihnen in keinem Falle und auf keiner Stufe der Entwickelung radiärstrahlige

1) Fischer, Alfred, Untersuchungen über Bakterien. (Jahrb. f. wissensch. Botanik. Bd. 27. 1895. p. 82—84.)

2) Zettnow, Ueber Geißelfärbung bei Bakterien. (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 30. 1899. p. 95 ff.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Säume beobachten konnte. Meinen Beobachtungen nach bleiben jene Kolonieen, welche ihr Wachstum bei Hirsekorngröße einstellen, wenn sie auch manchmal etwas wellig auslaufen (vgl. Fig. 15, 16, Tafel), glatt begrenzt und ihr Gefüge zeigt am Rande eher körnige als fädige Beschaffenheit. Dasselbe Verhalten bieten in den frühen Stadien der Entwickelung auch die Kolonieen dar, die später sogar mehr als Hanfkorngröße erreichen.

In noch späteren Stadien der Entwickelung fasern sich jedoch die zu Hanfkorngröße herangewachsenen Kolonieen am Rande auf, und zwar unter Bildung eines filzigen, losen und dichten, feinen oder groben Ranken- oder Fadenwerkes (s. Fig. 17, Tafel).

Hinsichtlich der Veränderungen, die der Mikrobe bei Züchtung in Gehirnbrei-, Serum- und Milchnährböden an den betreffenden Substraten hervorruft, ist von mir bisher folgendes ermittelt worden:

In den Hirnbreinährböden bringt die Entwickelung des Mikroben allmählich eine Verfärbung der Hirnbreimassen ins Graue und in den typischen Fällen schließlich ins Schwarze mit sich. Schon vor dieser Entwickelungsphase kommt es in den Kulturen aber auch zu beträchtlicher Gasbildung. Mit dem Eintritt der Schwarzfärbung fangen die entwickelten Gase an mehr oder weniger stark faul zu riechen.

Im Vergleiche mit verwandten Anaëroben verzögert sich bei den Kulturen des hier beschriebenen die Verfärbung des Hirnbreies der Regel nach um einige Tage. Da die Entwickelung des Mikroben überhaupt in den meisten Kultursubstraten erst am 2. oder 3. Tage größere Lebhaftigkeit gewinnt, darf man wohl annehmen, daß auch jenen Unterschied seine langsamere Entwickelungsfähigkeit an sich bedingt.

Gelangt der Mikrobe in Hirnnährböden von ursprünglich neutraler oder schwach alkalischer Reaktion zur Entwickelung, so erfolgt die Verfärbung des Hirnbreies ins Grauschwarze der Regel nach im Verlauf von etwa 8 Tagen, soferne die verimpften Mikroben ihre volle Lebensenergie besitzen. Hat jedoch die betreffende Mikrobengeneration in einem gewissen Maße eine Abschwächung erfahren, so kann namentlich bei saurer Anfangsreaktion des Hirnbreinährsubstrates die Grauschwarzfärbung viel später sich einstellen und in einzelnen Fällen überhaupt kaum deutlich werden. Ein derartiges Verhalten läßt sich an Kulturen mit sehr geringem Hirnbreiquantum (4—6 g) am ehesten beobachten. Dabei handelt es sich jedoch um keine andauernde Veränderung der Eigenschaften des Mikroben, denn nach Uebertragung von Impfmaterial aus einer solchen Kultur auf eine größere Menge ($^1/_4$ Liter) Hirnbreisubstrat stellt sich darin gegen den 10. Tag regelmäßig die typische Grauschwarzfärbung ein ebenso wie die Bildung stinkender Gase.

Was im besonderen die Entwickelung faulig riechender Gase in den Kulturen des Mikroben anlangt, so ist zu bemerken, daß sie mit dem Maße des zur Verwendung gelangenden Hirnbreiquantums augenscheinlich zu- und abnimmt.

Hängt man in den lufterfüllten Raum derartiger Kulturröhrchen einen mit Bleiacetat bzw. — nach Morellis Verfahren (*17*) — einen mit Oxalsäure getränkten sterilen Filtrierpapierstreifen, so färbt sich der erstere im Laufe der Kulturentwickelung allmählich schwärzlich, der letztere rötlich, worin sich die durch das Wachstum des Mikroben unter diesen Umständen erfolgende Bildung von Schwefelwasserstoff, bzw. von Indol kundgibt. Diesem Verhalten zufolge gehört also der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikrobe zu den — wenigstens in Hirnbreinährböden — Alkali und auch Indol bildenden Anaëroben.

An den verschiedenartigsten Serum- und Transsudatnährböden, die durch Hitzeeinwirkung zum Gerinnen gebracht worden waren, konnte ich nach Einimpfung und Entwickelung des Mikroben niemals eine Auflösung und Verflüssigung der betreffenden Eiweißkörper beobachten. Zur Verflüssigung des starren Serums kam es in den gemeinten Kulturen auch nicht im Verlauf vieler Monate, und sie unterblieb auch in jenen Röhrchen, in denen die Entwickelung infolge Beimischung von Kohlehydraten ganz besonders üppig vor sich gegangen war.

Demnach fehlt diesem Anaëroben die Fähigkeit durch Hitze koaguliertes Serum zu verflüssigen. Da alle anderen Anaëroben, die das Vermögen, den Hirnbrei zu alkalisieren und zu schwärzen, mit ihm teilen, geronnenes Serum unter entsprechenden Umständen verflüssigen, so verleiht dieser Umstand der untersuchten Art eine sie allein auszeichnende Sonderstellung.

Die Kohlehydrate der verschiedensten Art zerlegt der Anaërobe bei seinem Wachstum der Regel nach in so ausgiebigem Maße, daß es zu reichlicher Gasbildung in den Kulturen kommt. Ich benützte zu den einschlägigen Versuchen, in denen diese Tatsache ermittelt wurde, durchweg Agarnährböden, die mit Milz aus Menschenleichen zubereitet und mit 1 Proz. Pepton, 0,6 Proz. Kochsalz und 1 Proz. des betreffenden Kohlehydrates versetzt waren. Schließlich wurden diese Agarnährböden unter Zusatz einiger in Alkohol wiederholt ausgelaugter Lackmuswürfel (etwa 6 auf 100) alkalisiert und zugleich lackmushaltig gemacht.

Von Kohlehydratsorten zog ich Trauben-, Milch-, Rohrzucker, Glyzerin, Maltose, Kartoffelstärke und Glykogen in Verwendung. In allen mit einem der genannten Kohlehydrate versetzten Agarnährböden bewirkte der Mikrobe bereits am 2. Tage nach der Einsaat bei 37° C. lebhafte Gasbildung; nur die glykogenhaltigen Kulturen machten davon eine Ausnahme. In diesen zeigte sich trotz bester Entwickelung des Mikroben keine Spur von Gas. In den meisten Kulturen mit einem der anderen genannten Kohlehydrate erregte hingegen der Mikrobe so reiche Gasbildung, daß das Agar allenthalben mit Gasblasen durchsetzt und schließlich zerklüftet und zersprengt wurde. In geschlossenen Kulturkölbchen mit traubenzuckerhaltigem Serum und Wasserstoffatmosphäre häuften sich die unter der Wachstumseinwirkung des Mikroben gebildeten Gase unter derart hoher Spannung an, daß sie beim Oeffnen der Kölbchen unter heftigem Zischen oder wohl gar unter Knall entwichen.

Bemerkenswert ist noch, daß der Mikrobe in Kulturen mit reiner Milch der Regel nach nur sehr schlecht und spärlich gedeiht und keine Gasbildung hervorruft. Das Kasein der Milch wird auch in Kölbchenkulturen mit Wasserstoffatmosphäre kaum jemals vor Ablauf der 3. Woche ausgeschieden, und das geronnene Kasein in der Folge niemals peptonisiert und überhaupt nicht weiter verändert.

Aehnlich wie in Milchkulturen beobachtete ich auch in Kulturen des Mikroben mit 1 Proz. Milchzucker hältigen Transsudatnährböden keine oder nur sehr geringfügige Gasbildung. Diese Tatsache legt die Annahme nahe, daß, wenn nicht der starke Alkaligehalt an sich schon,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

so der mitbestehende überreiche Eiweißgehalt dieser Nährsubstrate dem Mikroben die Milchzuckervergärung erschwert.

In den Kulturen mit Traubenzuckertranssudatnährböden stellten sich manchmal an den Wuchsformen des Mikroben jene Plasmaveränderungen ein, die als Blähformen und Granulosebildung bezeichnet werden und deren Entstehungsbedingungen speziell bei den Anaëroben von mir näher studiert wurden (*16*, p. 157—183).

An Agarkulturen mit Milch- oder Rohrzucker, Glyzerin, Maltose oder Glykogen kamen, wie es bei allen den Hirnbrei alkalisierenden und schwärzenden Anaëroben ja die Regel bildet, Granulose führende Bakterienzellen nur ausnahmsweise und vereinzelt zur Beobachtung.

V. Von der pathogenen Wirksamkeit des untersuchten Anaëroben bei Versuchstieren.

Das pathogene Vermögen des beschriebenen Anaëroben suchte ich bei mehreren Tierarten, nämlich bei weißen Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Ratten zu erproben. Die bei den durchgeführten Infektionsversuchen beachtenswerten Umstände, wie Beschaffenheit, Menge und Applikationsweise des Impfmateriales, Körpergewicht der Tiere u. a. sind in der folgenden Zusammenstellung der gesamten Experimente des Näheren mitgeteilt. Ferner wird in dieser Zusammenstellung auch über die in den einzelnen Fällen erzielten Infektionserfolge sowie über die beobachteten Krankheitserscheinungen ausführlich berichtet. Soferne der Zusammenhang der Befunde es erfordert, finden da und dort auch Bemerkungen über das Verhalten des Mikroben im Impfbereiche ihren Platz. Es erscheint zweckmäßig, zunächst diese Darlegungen folgen zu lassen und hierauf erst all das im Anhange kurz zusammenzustellen, was sich nach den Ergebnissen der durchgeführten Experimente über die pathogene Wirksamkeit des untersuchten Anaëroben im wesentlichen sagen läßt.

a) Infektionsversuche an weißen Mäusen.

Am 12. Februar 1910 impfte ich 4 weiße Mäuse von 14—24 g Körpergewicht subkutan mit mikrobenhaltiger Kondenswasserflüssigkeit aus einer 4-tägigen, unter Wasserstoff gehaltenen, mit Transsudat angelegten Kultur des Anaëroben, und zwar die erste mit 0,25 ccm, die zweite, dritte und vierte mit 0,125 bzw. 0,075 und 0,05 ccm.

Die 1. Maus zeigte bereits am folgenden und noch mehr am 2. Tage nebst den gewöhnlichen Zeichen des Krankseins, d. i. Bewegungsunlust, Verschlafenheit und Atmungsbeschleunigung, tonische krampfhafte Zusammenziehungen des Körpers, spontan und bei Berührungen namentlich beim Anfassen des Schwanzes. Die Krämpfe betrafen der Regel nach den ganzen Körper, und es kam dabei vorherrschend zu embrostotonischen Krümmungen desselben mit Abstreckung der Beine, ganz ähnlich wie man es beim Tetanus zu sehen gewohnt ist. Am 3. Tage, etwa 50 Stunden nach der Impfung, verendete das Tier. Die Krämpfe traten bis zum Tode jederzeit auf, so oft man das Tier aus dem Käfig nahm und auf den Tisch legte und verliefen stets in derselben Weise.

Die 2. Maus zeigte am Ende des 1. und am Anfang des 2. Tages gleichfalls Krämpfe von der bezeichneten Art, wenn auch in leichterem Grade als die 1. Maus. Am Ende des 2. und am 3. Tage saß das Tier mit geschlossenen Augen ruhig im Käfig und war noch sichtlich krank, in der Folgezeit genas es jedoch allmählich.

Die 3. Maus nahm stets Nahrung zu sich, zeigte keine Krämpfe und war eigentlich niemals merklich krank.

Die 4., 14 g schwere Maus saß am 1. und 2. Tage mit verklebten Augenlidern und regungslos im Käfig. In der 116. Stunde nach der Impfung verendete sie, ohne daß bei ihr je vorher Krämpfe zu beobachten waren.

Am 21. Aug. 1910 infizierte ich 4 weiße Mäuse zwischen 12 und 19 g Körpergewicht (Maus 5, 6, 7 und 8), und zwar mit mikrobenhaltiger Flüssigkeit aus einer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3-tägigen Kultur des Anaëroben mit Traubenzuckeragar. Die einzelnen Tiere erhielten diesmal das Impfmaterial in Mengen von 0,062 bzw. 0,03, 0,015 und 0,008 ccm subkutan eingespritzt.

Von diesen Tieren verendete nur die 12 g schwere mit 0,015 ccm Kulturmaterial infizierte Maus 7, und zwar zu Ende des 3. Tages, nachdem sie am 2. Tage Krämpfe der beschriebenen Art in typischer Weise gezeigt hatte. Die Mäuse Nr. 5 und 6, von 18 bzw. 19 g Körpergewicht, saßen am 2. Tage ruhig und mit leicht verklebten Augenlidern im Käfig und aufgescheucht bewegten sie sich nur schwerfällig; bei der Maus 5 versagten besonders die Hinterbeine. Krämpfe kamen bei diesen Tieren nie zur Beobachtung. Sie genasen allmählich. Die mit der geringsten Dosis geimpfte Maus 8 blieb dauernd gesund.

Am 9. Okt. 1910 nahm ich nochmals Probeimpfungen bei 3 weißen Mäusen vor (No. 9—11), und zwar mit flüssigem Materiale aus einer $2^1/_2$-tägigen Hirnbreikultur des untersuchten Anaëroben. Die 23 g schwere Maus 9 erhielt 0,25 und die 21,5 bezw. 13 g schweren Mäuse No. 10 und 11: 0,125 bzw. 0,0625 ccm von dem Kulturmateriale subkutan eingeimpft.

Die Maus No. 9 verendete, nachdem sie einige Zeit vor dem Tode Krämpfe gezeigt hatte, noch vor Ablauf von 21 Stunden. Die Krämpfe waren ganz von der Art, wie sie bei der Maus I beobachtet und oben bereits beschrieben worden sind. Die beiden anderen Mäuse sprangen am nächsten Tag vormittag, als ich sie aus dem Käfig nahm, noch ziemlich munter herum, gegen Abend (des 10. Okt.) verloren sie jedoch die Bewegungslust, zeigten verklebte Augenlider und die Maus No. 10 vermochte die Augen überhaupt nicht mehr zu öffnen. Am Morgen des 11. lag die Maus No. 10 zur Seite gesunken schwer krank im Käfig und schien bereits dem Tode nahe. Wenn man sie anfaßte, verfiel sie sogleich in Krämpfe, bei denen es zu embrostotonischer Verkrümmung des Körpers und Abstreckung, inbesonders der hinteren Beine kam. Hob man das Tier aus dem Käfig und legte es auf den Tisch, so konnte man die Krämpfe willkürlich und wiederholt durch leichtes Drücken des Schwanzes auslösen. Gegen Mittag verendete das Tier. Bei der Maus 11 hatten sich ebenfalls bereits am Vormittag des 11. Okt. Krämpfe eingestellt. Diese nahmen allmählich an Heftigkeit zu und abends 10 Uhr befand sich das Tier in einem ähnlichen Zustand, wie die Maus 10 ihn morgens gezeigt hatte. In der Nacht verendete das Tier.

b) Infektionsversuche an Kaninchen.

Am 10. Mai 1909 impfte ich einem 1080 g schweren Kaninchen (No. 1) 1 ccm flüssiges Material aus einer 14-tägigen Kultur des untersuchten Anaëroben, entwickelt in Milchzuckertranssudatnährboden unter Wasserstoff, subkutan in der Lendengegend ein. Bis zum 13. Mai entwickelte sich bei dem Tiere an der Impfstelle allmählich ein Infiltrat, das sich in den folgenden Tagen auf Talergröße ausdehnte. Am 17. Mai war das Impfstelleninfiltrat bereits in einen Abszeß von Walnußgröße und von praller elastischer Beschaffenheit verwandelt. Wie die Punktion ergab, enthielt dieser Abszeß neben dem Eiter fast zur Hälfte seines Volumens Gas. Ueberdies hatte sich in seiner Nachbarschaft nach vorne zu ein neues bohnengroßes Infiltrat gebildet. Das Tier war sichtlich krank und heruntergekommen, die Lendenmuskeln und Hinterbeine stark abgemagert; es wog nur noch 920 g.

Am 24. Mai war es im Bereiche des durch Punktion entleerten Abszesses neuerlich zur Bildung einer walnußgroßen Geschwulst gekommen, in die nun auch das erwähnte regionäre Infiltrat einbezogen erschien. Beim Eröffnen drang aus der Geschwulst auch diesmal etwas Gas hervor, überwiegend jedoch dicklicher, fettiger Eiter. Der Einstichkanal wurde nach Entfernung des Eiters mit Jodoformkollodium verschlossen. In den folgenden Tagen verschlimmerte sich der Zustand noch mehr und in der Nacht auf den 1. Juni verendete das Kaninchen. Die Abmagerung war so weit vorgeschritten, daß das Kaninchen nur noch 570 g wog. Der am 24. Mai entleerte Abszeß der Rücken-Lendengegend war bereits wieder prall mit Eiter gefüllt, enthielt aber nun kein freies Gas mehr.

Bei der Sektion des Tieres erwies sich die Milz auffallend atrophisch, klein und blaß, an den Nieren und Lungen und am Herzen waren keine auffallenden Veränderungen, insbesondere keine Abszesse festzustellen.

Am 23. Sept. 1909 infizierte ich ein Kaninchen (No. 2) von 1470 g Körpergewicht in der Rücken-Lendengegend subkutan mit 0,4 ccm Vegetationsmaterial aus dem Kondenswasser einer 40 Stunden alten Kultur des untersuchten Anaëroben in erstarrtem menschlichen Blut. Bis zum 29. Sept. bildete sich bei dem Tiere ein kleines Infiltrat an der Impfstelle von nicht deutlich eiteriger Beschaffenheit aus; wenigstens kam es in seinem Bereiche nicht zu nachweisbarer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:54 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eiterung. Das Tier zeigte aber Störungen der Gebrauchsfähigkeit der Hinterbeine, die ganze hintere Körperhälfte war schlaff und ohne Tonus und besonders das linke Bein erschien fast gelähmt.

Um die Erkrankung zu steigern und ihren Ablauf zu beschleunigen, impfte ich dem Tier am 29. Sept. neuerlich 1,25 ccm Material aus einer 8-täg. Hirnbreikultur des Anaëroben subkutan am Rücken ein. Am 2. Okt. fand sich im Impfstellenbereiche bereits ein massiges zähes Exsudat ausgeschieden, das nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung aus Fibrin und Eiter bestand und die kurzen und langen Wuchsformen des eingeimpften Mikroben reichlich enthielt.

Bis zum 5. Okt. entwickelte sich in der rechten Schenkelbeuge, entsprechend der ersten Impfstelle, ein ungefähr pflaumengroßer Abszeß und an der zweiten Impfstelle ein ähnlich großer, der reichlich Gas führte.

Im Eiter dieser Abszesse fanden sich typische Stäbchen neben kokkenähnlichen Gebilden und längeren gestreckten Formen, die vielfach in Paaren und selbst in Ketten zusammenhingen. Ich erinnere daran, daß im Materiale, das ich vom Kleinhirnabszeß untersuchte, der Mikrobe in ganz analogen Wuchsformen zur Beobachtung gekommen ist. (Vergl. oben.)

Hervorzuheben ist, daß sich im Abszeßeiter des Kaninchens No. 2 die verschiedenen Wuchsformen des Mikroben bei der Gram-Färbung amphibol verhielten, d. h. sie erschienen teils mit Gentianaviolett gefärbt, teils hatten sie das zur Gegenfärbung benützte Fuchsin angenommen. An den Präparaten vom Kleinhirnabszeß des Falles 8518/26 war jedoch, wie gesagt (s. oben) ein derartiges Verhalten bei der Gram-Färbung nicht zu bemerken.

Die am 5. Okt. 1909 durch Druck entleerten Abszesse verschwanden in der Folge allmählich und nach 3 Monaten erschien das Kaninchen No. 2 wieder völlig gesund.

c) Infektionsversuche an Meerschweinchen.

Die pathogene Wirkungsweise des untersuchten Anaëroben prüfte ich bei Meerschweinchen in folgenden Versuchen:

Am 13. Sept. 1909 infizierte ich einen Meerschweinchenbock (No. 1) von 615 g Körpergewicht in der Rücken-Lendengegend subkutan mit 0,5 ccm Material aus einer 4-tägigen Hirnbreikultur. Dabei wurde wie gewöhnlich die Einstichöffnung mit Jodoformkollodium verklebt. Das Tier bekam in den darauffolgenden 3 Tagen eine leichte Anschwellung an der Impfstelle, die jedoch in den 3 nächsten Tagen verschwand. Da das Meerschweinchen daraufhin gesund blieb, impfte ich ihm am 30. Sept. neuerlich 0,7 ccm Material aus einer 8-tägigen Hirnbreikultur unter die Rückenhaut ein. Am nächsten Morgen saß das Tier andauernd ruhig und mit gesträubten Haaren. Wenn man es zum Gehen nötigte, so zeigte es auffällige Schwäche an den Hinterbeinen und stieß Klagelaute aus. Einige Stunden später erschien die hintere Körperhälfte nahezu gelähmt, und nach 11 Uhr verendete das Tier.

Bei der Obduktion ergaben sich an den inneren Organen keine bemerkenswerten Veränderungen. In der Umgebung der Impfstelle fand sind reichlich eiterig-fibrinöses Exsudat ausgeschieden. Dasselbe enthielt zahlreiche Stäbchen- und Kokkenwuchsformen des eingeimpften Mikroben. In nächster Nähe des Impfbereiches waren einige Muskeln auch von Gasbläschen durchsetzt.

Am 28. Nov. 1909 infizierte ich ein 498 g schweres Meerschweinchen (No. 2) mit 0,75 ccm Material aus einer 5-tägigen Hirnbreikultur, indem ich ihm dasselbe subkutan in der Rücken-Lendengegend einspritzte. Es entwickelte sich bei dem Tier in den darauffolgenden Tagen bloß eine kleine Anschwellung an der Impfstelle, die in wenigen Tagen wieder verschwand.

Am 22. Febr. 1910 impfte ich 3 Meerschweinchen von 450 bzw. 455 und 520 g Körpergewicht (No. 3, 4, 5) mit Material aus einer 68-stündigen Hirnbreikultur (der Hirnbrei versetzt mit einem Muskelstückchen), indem ich den Tieren 0,5 bzw. 1 und 2 ccm — also etwa $^1/_{1000}$, bzw. $^1/_{500}$ und $^1/_{250}$ des Körpergewichtes — unter die Rückenhaut einspritzte. Von diesen Meerschweinchen erkrankte jedoch keines in auffälliger Weise. Nur das mit 2 ccm Kulturmaterial geimpfte Tier (No. 5) bekam vorübergehend eine mäßige Anschwellung an der Impfstelle.

Am 23. Aug. 1910 infizierte ich weitere 3 Meerschweinchen (No. 6, 7, 8). Zwei dieser Tiere, von 710 bzw. 810 g Körpergewicht, erhielten Material aus einer $9^1/_2$ Monate alten Kultur des Anaëroben mit rohrzuckerhaltigem Transsudat eingespritzt, und zwar das eine (No. 6) 0,5 ccm intramuskulär am rechten Oberschenkel, das andere (No. 7) 1 ccm subkutan in der Rückengegend. Das 3. Meer-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schweinchen (No. 8), ein 840 g schweres Tier, impfte ich subkutan mit 1 ccm Kondenswasser-Vegetationsmaterial aus einer 42-stündigen Kultur des Anaëroben mit koaguliertem menschlichen Blut.

Abgesehen von vorübergehenden kleinen Anschwellungen im Impfgebiet entwickelten sich bei keinem der Tiere besondere krankhafte Veränderungen. Am spätesten schwand das Impfstelleninfiltrat bei dem 3. Meerschweinchen (No. 8).

An Meerschweinchen führte ich schließlich noch am 8. und am 25. Okt. 1910 je 2 Infektionsversuche durch.

Bei den 2 ersten Versuchen kamen Tiere von 800 bzw. 850 g Körpergewicht zur Verwendung und sie wurden mit 1 (No. 9) bzw. mit 2 ccm (No. 10) Material aus einer 48-stündigen Hirnbreikultur subkutan am Rücken infiziert. Das Meerschweinchen No. 10 reagierte auf die Infektion mit einer vorübergehenden mäßigen Anschwellung an der Impfstelle und verlor in 14 Tagen 10 g von seinem ursprünglichen Körpergewicht. Das Tier No. 9 bekam eine geringere und kürzer dauernde Anschwellung an der Impfstelle, sein Körpergewicht stieg in derselben Zeit um 40 g.

In der 2. Versuchsreihe impfte ich einem 870 g schweren Meerschweinchen (No. 11) 5 ccm Material aus einer ins Schwarze verfärbten 20-tägigen Hirnbreikultur intraperitoneal und einem anderen 840 g schweren (No. 12) 4 ccm von derselben Kultur subkutan in der Rücken-Lendengegend ein. Beide Tiere, besonders aber das intraperitoneal geimpfte, saßen am 1. und 2. Tage nach der Impfung ruhig und sichtlich matt im Käfig.

Bei dem subkutan geimpften Meerschweinchen (No. 12) entstand an der Ablagerungsstelle des Impfmaterials allmählich eine mehr als mandelgroße Anschwellung, die sich in der Folge zu einem Abszeß umwandelte. Dieser zeigte am 22. Tage nach der Impfung noch Mandelgröße und ließ bei Druck grobes Knistern vernehmen, das offenbar von eingeschlossenen Gasbläschen herrührte. Im Befinden ließ aber das Tier, auch späterhin, keine besonderen Störungen erkennen, insbesondere zeigte es weder auffällige Schwäche, noch krampfhafte Zustände an den Beinen. An Körpergewicht nahm es bis zum angegebenen Zeitpunkt um 60 g zu.

Im Gegensatze hierzu verlor das intraperitoneal geimpfte Meerschweinchen (No. 11) im Laufe der gleichen Zeit 70 g an Körpergewicht und büßte auch seine frühere Munterkeit und Bewegungslust ein. Am 22. Tage nach der Impfung zeigte es bei näherer Prüfung auch eine auffällige Mattigkeit und Steifheit an den Beinen. Dies trat besonders am linken Hinterbein zutage. Außerdem stellten sich noch mehr oder weniger andauernde Streckkrämpfe an den anderen Beinen des Tieres ein, namentlich wenn man es auf den Rücken legte und kurze Zeit festhielt. Früher hatte sich das Tier heftig und andauernd gegen diese Zwangslagerung gewehrt, nunmehr vermochte es derselben kaum noch geringen Widerstand zu leisten.

Am Eiter, der vom erwähnten Abszeß des 840 g schweren mit 4 ccm Kulturmaterial subkutan geimpften Meerschweinchens (No. 12) gewonnen wurde, ergaben sich folgende Befunde: Es wurde bei jener Punktion aus dem Impfstellenabszeß etwa 1 ccm leicht rötlichen weißgrauen Eiters entleert. In den davon angefertigten und nach Gram bzw. Schäffer[1]) gefärbten Deckgläschenausstrichpräparaten fanden sich ungleichmäßig verteilt typische Stäbchenwuchsformen des verimpften Anaëroben in beträchtlicher Anzahl, und zwar sowohl innerhalb als auch außerhalb von Eiterzellen gelegen. Ein Teil der Stäbchen war in den nach Gram behandelten Präparaten violett, also grampositiv, ein anderer — entsprechend der angewandten Kontrastfärbung mit Fuchsin — rot, also gramnegativ gefärbt. Einzelne Stäbchen zeigten an einem Ende in typischer Weise eine kugelige Spore entwickelt, bzw. eine Sporenanlage. Unter den Zellelementen des Eiters zeigten sich in reicher Anzahl und ganz ungewöhnlich große Makrocyten und Makrophagen vertreten. Letztere enthielten zum Teil große Mengen verschwollener und schlecht färbbarer kugeliger und stäbchenförmiger Mikrobenindividuen. Dieses Abszeßeitermaterial lieferte, in verflüssigte Milchzuckeragarnährböden von 38 bzw. 90° C verrührt, durchweg Reinkulturen des untersuchten Anaëroben mit sehr üppigem Wachstum. Es entwickelten sich noch in den Röhrchen 2. und 3. Verdünnung zahlreiche Kolonieen und am 2. Tage erfolgte unter Zersprengung des Agars in allen Kulturen reichliche Gasbildung. Den Gasen haftete ein penetranter stinkender Geruch an.

---

1) Schäffer, Verhandlungen des 5. deutschen Dermatologen-Kongresses 1895 (Ueber eine neue Bakterienfärbung und ihre spezielle Verwertung bei Gonokokken). Sonderabdruck, p. 2 ff.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

d) Infektionsversuche an weißen Ratten.

An weißen Ratten führte ich 3 Versuche aus. Am 6. Juni 1909 impfte ich einer 270 g schweren Ratte (No. 1) 0,3 ccm Vegetationsmaterial von Kondenswasser einer in Wasserstoffatmosphäre entwickelten 22-tägigen Traubenzuckertranssudatkultur unter die Rückenhaut ein. Das Tier reagierte auf diese Infektion mit keinerlei Krankheitserscheinungen, nicht einmal an der Injektionsstelle entwickelte sich eine Anschwellung.

Am 25. Okt. 1910 infizierte ich 2 junge weiße Ratten von 180 (No. 2) bzw. 220 g Körpergewicht (No. 3) subkutan in der Rücken-Lendengegend mit 1 bzw. 2 ccm Material aus derselben 20-tägigen Hirnbreikultur, mit der am gleichen Tage, wie bereits erwähnt, auch 2 Meerschweinchen geimpft wurden. Von diesen Tieren zeigte das mit 2 ccm Kulturflüssigkeit geimpfte (No. 3) am folgenden Tage große Abgeschlagenheit, es saß den ganzen Tag über ruhig im Käfig, dabei rasch atmend, während das andere munter blieb. In den folgenden Tagen bekamen beide Tiere im Bereiche der Impfstelle Anschwellungen, anderweitige Gesundheitsstörungen boten sie auch späterhin nicht dar. Die Infiltrate bestanden noch nach 3 Wochen, Das Körpergewicht der Tiere hatte sich bis dahin auf 200 bzw. 230 g erhöht.

An der mit 2 ccm Kulturflüssigkeit geimpften Ratte (No. 3) nahm ich am 20. Nov. 1910 eine Punktion der Impfstellenanschwellung vor und erhielt dabei eine leicht rötliche und nur teilweise grau flockig getrübte Flüssigkeit. Wie die mikroskopische Untersuchung der davon hergestellten und nach Gram bzw. nach Schäffer gefärbten Präparate ergab, enthielt die Punktionsflüssigkeit nebst roten Blutkörperchen Lympho- und Leukocyten und in den zähen flockigen Teilen auch einzelne Fibroplasten. Typische Stäbchenmikroben fanden sich nicht darin vor, sondern bloß ganz vereinzelte, m. o. w. verblaßte, geblähte und verquollene Ueberreste solcher und zerstreut liegende kokkenähnliche Gebilde in einiger Menge. Diese letzteren konnten von freigewordenen Zellgranulis, insbesondere von Mastzellen angehörenden nicht ohne weiteres unterschieden werden. In Analogie mit anderweitigen Erfahrungen ließen sich die kugeligen Gebilde, die nach Gram positiv gefärbt waren, immerhin aber auch als Mikrobenkeime oder als Anlagen zu Sporen auffassen, wofür den Beweis jedoch nur positive Kulturerfolge liefern konnten. Und diese ergaben sich in der Tat unter Bedingungen, die im besonderen den Sporencharakter jener Gebilde verbürgen. Es entwickelten sich nämlich in Röhrchenkulturen mit hoher Agarschicht, und zwar auch in solchen, die in heißem Zustande von über 90° C mit Teilchen der jene kugeligen Gebilde einschließenden Punktionsflüssigkeit beschickt worden waren, in reicher Anzahl und ausschließlich nur Kolonien des beschriebenen Anaëroben. In einem Versuche gingen hierbei aus kaum 0,015 ccm der eingetragenen Punktionsflüssigkeit über 250 Kolonien hervor.

e) Zusammenfassung der Ergebnisse der Infektionsversuche.

Wie die vorstehenden Mitteilungen zeigen, reagieren die Tiere der geprüften Species auf die Infektion mit dem beschriebenen Anaëroben in einigermaßen verschiedener Weise. In gewissem Sinne typische Krankheitserscheinungen kommen hauptsächlich bei weißen Mäusen zur Beobachtung. Diese Tiere erkranken nach Einführung von Material aus (mehrtägigen) Kulturen des Mikroben unter Auftreten mehr oder weniger ausgeprägter tonischer Krämpfe an den Extremitäten und am ganzen Körper und verenden mit Zunahme der Krämpfe früher oder später.

Bei weißen Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen fehlen im Krankheitsbilde, der Regel nach, Krämpfe. Paraplegische Zustände an den Extremitäten kommen jedoch bei diesen Tieren, namentlich bei Meerschweinchen, mitunter wohl auch zur Beobachtung. In den meisten Fällen entwickeln sich bei subkutan infizierten Tieren dieser 3 Species bloß Impfstelleninfiltrate, die je nach der Impfdosis bald aufgesaugt werden, oder aber lange Zeit bestehen bleiben und alsdann in mehr oder weniger weit ausgreifende Abszesse sich verwandeln.

Intraperitoneale Impfungen erwiesen sich bei den genannten Tieren [illegible]iger wirkungsvoll als subkutane. Im übrigen richtete sich, wie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gewöhnlich, der Infektionserfolg hauptsächlich nach Menge und Beschaffenheit des verwendeten Impfmateriales. In qualitativer Beziehung ergaben sich insbesonders Wirksamkeitsunterschiede je nach Alter und Nährsubstratart der Kulturen, aus denen das Impfmaterial stammte. Die stärkste Wirksamkeit entfalteten aus 4—8-tägigen Hirnbreikulturen des Mikroben entnommene Impfmaterialien.

Bei weißen Mäusen waren, auf 1 g Körpergewicht und auf unverdünntes Material dieser Art berechnet, 0,006 ccm hinreichend, um die erwähnten typischen Krämpfe und den Tod herbeizuführen.

Die ihnen nächstverwandten weißen Ratten blieben hingegen nach Verimpfung von 0,005 und 0,01 ccm Hirnbreikulturmaterial (pro 1 g Körpergewicht) sowohl von Krämpfen als von anderen schweren Schädigungen dauernd verschont; sie bekamen bloß vorübergehend Infiltrate oder länger bestehende Abszesse im Impfstellenbereiche.

Auch bei Meerschweinchen entwickelten sich nach Verimpfungen von 0,012—0,0057 ccm Hirnbreikulturmaterial pro Gramm Körpergewicht in der Regel bloß vorübergehende Infiltrate oder kleine Abszesse und nur ausnahmsweise auch Krämpfe (vgl. Versuch mit Meerschweinchen No. 11). Ein junges derartiges Tier zeigte nach Einführung von 0,0008 ccm pro Gramm Körpergewicht und nach, 16 Tage später angeschlossener Nachimpfung von 0,001 ccm Hirnbreikulturmaterial pro Gramm Körpergewicht paraplegische Zustände an den Hinterbeinen und starb nach kurzer Zeit (s. Versuch mit Meerschweinchen No. 1).

Bei Kaninchen schlugen die Impfungen im allgemeinen nicht anders aus als bei den Meerschweinchen. Zum Teil reagierten sie auf Impfungen mit 0,0003 ccm Hirnbreikulturmaterial pro Gramm Körpergewicht nicht einmal mit Eiterungen im Impfstellenbereiche. Immerhin aber erkrankte auch ein Kaninchen (wie angeführt: Nr. 1) schwerer, bekam unvollständige Lähmung eines Beines und starb auch später.

VI. Zur Speciesbestimmung des untersuchten Anaëroben.

Was die Speciesbestimmung dieses Anaëroben anlangt, so ist er nach den unter IV mitgeteilten Befunden, seinen morphologischen Eigenschaften zufolge, zu den beweglichen sporenbildenden Anaëroben zu stellen. Die Geißeln setzen an allen Seiten an, die Sporen sind kugelig und völlig endständig, die Gramfärbung nimmt er nicht an.

Im Hinblick auf die Einwirkungen, die der Mikrobe bei seinem Wachstum auf eiweißartige Körper der Nährsubstrate (wie Gelatine, Albumin, Kasein) ausübt, gehört er weiters in die Gruppe jener Anaëroben, die zwar Gelatine, nicht aber Kasein und ebensowenig unter Hitzeeinwirkung koaguliertes Transsudat- oder Serumeiweiß zu verflüssigen vermögen.

Da der Mikrobe bei voller Lebensenergie in Hirnbreinährböden von neutraler und schwach saurer Reaktion Schwefelwasserstoff, Alkali, Schwefeleisen und außerdem Indol bildet, so ist er im Sinne der von mir (*16*, p. 88 ff. bzw. in meinen Veröffentlichungen *18*, *19*, *20*) getroffenen Gruppierung der Anaëroben in die Reihe der den Hirnbrei alkalisierenden und schwärzenden anaëroben Spaltpilze zu stellen. In dieser Gruppe steht er unter den von mir beschriebenen Arten dem Bac. XV wegen der geringen Widerstandsfähigkeit seiner Sporen am nächsten, unterscheidet sich aber von ihm, abgesehen von morphologischen Eigenschaften, hauptsächlich durch sein Unvermögen, Kasein und koagu-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

liertes Serum zu peptonisieren und zu verflüssigen (vgl. *16*, p. 223 bzw. p. 99, 119, 120, 141, 143 und *20*, Tab. 2).

In der Reihe der von mir beschriebenen Anaëroben tritt dieser Bacillus demnach als eine eigene Species auf. Nun aber frägt es sich, ob der Mikrobe etwa von anderen Untersuchern bereits gefunden und beschrieben worden ist, ob er speziell mit einem der Anaëroben übereinstimmt, die Rist (*9*, Kap. VI bzw. p. 303, vgl. hierüber auch *11*, p. 607, 608), Ghon-Mucha-Müller (*11*, p. 690—693) und Neumann (*12*, p. 12, 13) als Erreger entzündlicher Gehirnaffektionen bei Otitis uns kennen gelehrt haben.

Was zunächst die von Rist beschriebenen Anaërobier anlangt, so ergibt sich beim Vergleich, daß keiner derselben auch nur in den Grundeigenschaften mit dem von mir beschriebenen Bacillus übereinstimmt. Der Komplex der Eigenschaften, die Rist hinsichtlich Größe, Gestalt, Eigenbewegung, Sporenbildung und Verhalten bei Gramfärbung bei seinen verschiedenartigen Anaëroben vorfand, ist ein anderer als bei dem Mikroben meiner Beobachtung. Gleichwohl ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß in Wirklichkeit vielleicht doch einer von Rists Anaëroben dem von mir gefundenen näher steht, als es den Anschein hat.

Denn man muß, wie ich glaube, damit rechnen, daß die verschiedene Anordnung und Ausdehnung und namentlich die ungleichen Grundlagen der bakteriologischen Untersuchungen, die zur differential-diagnostischen Bestimmung gelegentlich vorgefundener anaërober Krankheitserreger angestellt werden, mitunter zu den abweichendsten Ergebnissen führen können. Von diesem Gesichtspunkte aus wird man z. B. nicht bloß Angaben über mangelnde Sporenbildung eines Anaëroben, sondern auch über seine Unfähigkeit zur Eigenbewegung unter Umständen in Zweifel ziehen dürfen. Begründen sowie auch lösen lassen sich solche Zweifel ja natürlich in allen Fällen nur durch eine eingehende vergleichende Untersuchung der betreffenden Mikroben. Wo diese nicht möglich, bleiben freilich die Zweifel ebenso unnütz als die schwebenden Fragen unklärbar.

Indem ich mich wieder dem eigentlichen Gegenstand der Erörterung zuwende, hätte ich noch bezüglich der von Rist, bzw. Rist und Guillemot, bzw. von Veillon und Zuber beschriebenen Anaëroben nachzutragen, daß unter denselben vielleicht am ehesten noch der von Rist und Guillemot beschriebene gramnegative und polymorphe Bacillus thetoides in Vergleich käme. Eine Zusammenstellung dieses Mikroben mit dem vor mir hier beschriebenen zeigt sich aber bald sehr widerspruchsvoll, da der für Meerschweinchen pathogene Bacillus thetoides im Gegensatze zu dem von mir gefundenen Anaëroben unbeweglich ist und sich in Gelatine bei 23° C nicht entwickelt (vgl. *9*, p. 164, 165).

Was die 4 verschiedenartigen Anaëroben anlangt, die Ghon-Mucha-Müller bei Fällen von Meningitis otitischen Ursprunges gefunden und eingehend untersucht haben, so zeigt der von mir gefundene Mikrobe mit einem derselben, nämlich mit dem von den Autoren unter No. II angeführten, eine gewisse, wenn auch beschränkte Uebereinstimmung.

Im besonderen sei hervorgehoben, daß die Uebereinstimmung meines Erachtens sich zunächst auf die Größe und Form erstreckt, die die beiden Mikroben in den Ausstrichpräparaten von meningitischem Ex-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sudat (bei Ghon-Mucha-Müller) bzw. vom Kleinhirnabszeßeiter (in meinem Falle) darbieten (vgl. *11*, Fig. 8, Taf. I, bzw. Fig. 1, der Tafel dieser Arbeit). Ferner ist der Anaërobe No. II bei Ghon-Mucha-Müller wie der von mir gefundene der Eigenbewegung fähig; wie jener so bewirkt auch dieser in Traubenzucker-Neutralrotagar reichliche Gasbildung und Entfärbung des Neutralrotes, und beide führen in Hirnbreinährböden überimpft Schwarzfärbung nebst Indolbildung herbei. Ich bemerke weiters noch, daß ich an zahlreichen Wuchsformen des von mir gefundenen Mikroben, und zwar insbesondere aus Traubenzucker-Transsudatkulturen ganz ähnliche Bilder von Bläh-formen beobachtete, wie sie der zum Vergleich herangezogene Bacillus II bei Ghon-Mucha-Müller nach der Abbildung in deren Fig. 9 auf Taf. I in analog zusammengesetzten Nährböden darbietet.

Verschiedenheiten ergeben sich aber beim Vergleich des von mir gefundenen hier beschriebenen Anaëroben mit Ghons besagtem Mikroben unter anderem bereits, insofern man das Verhalten ihrer Kolonieen in Betracht zieht. Bei dem Bacillus II von Ghon fanden sich die in der Tiefe von Agarkulturen gewachsenen Kolonieen im allgemeinen „klein und meist maulbeerartig" (*11*, p. 149), beim Anaëroben meiner Beobachtung hingegen der Regel nach linsenförmig und glatt oder besonders, wenn sie aus Sporen sich entwickelt hatten, wollbällchen- oder flockenfömig und zerschlissen.

Auch hinsichtlich des Verhaltens der Gelatinekolonieen stimmen die beiden Mikroben nach meinen bzw. Ghons Beobachtungen nicht überein. So ist darauf zu verweisen, daß Ghon bei jenen Gelatinekulturen seines Anaëroben (No. II), die bei 21—22° C gehalten worden waren, niemals Verflüssigung der Gelatine bemerken konnte (*11*, p. 151), während ich in analogen Kulturen des von mir gefundenen Anaëroben der Regel nach Gelatineverflüssigung auftreten sah.

Was das Verhalten bei der Gramfärbung anlangt, so zeigte es sich bei dem von mir gefundenen Bacillus nicht in gleicher Weise schwankend wie es Ghon bei seinem Bacillus Nr. II (vgl. *11*, p. 147) bemerkt hat. Der Bacillus meiner Beobachtung erwies sich wenigstens in Kulturen durchwegs in typischer Art gramnegativ. Nur in den Eiterausstrichpräparaten, die vom Abszeßmaterial des zu Infektionsversuchen mit dem beschriebenen Mikroben geimpften Kaninchens No. 2 und Meerschweinchens No. 12 hergestellt wurden, konnte ich immerhin auch ein amphiboles Verhalten der Stäbchen bei der Gramfärbung nachweisen.

Ein weiterer Unterschied besteht zwischen den beiden Mikroben insofern, als der von mir gefundene in verschiedenen Nährböden unter Umständen Sporen bildet, während Ghon bei dem von ihm beschriebenen Anaëroben (No. II) niemals Sporen finden konnte, obgleich er (*11*, p. 148) „daraufhin die verschiedensten Kulturen" untersuchte.

Außerdem ist noch anzuführen, daß die beiden Anaëroben eine ungleiche Wirkung auf das Kasein bzw. Albumin ausüben, wenn sie in Milch bzw. in koagulierten Transsudatnährböden gezüchtet werden. Nach Ghons Angabe (*11*, p. 151, 152) bringt der Anaërobe II seiner Beobachtung das Kasein in Milchkulturen nicht zur Gerinnung, wohl aber verflüssigt er meist, aber langsam, erstarrte Hydrocelen- und Ascitesflüssigkeit. Der von mir gefundene Anaërobe fällt in Milchkulturen, wenn auch spät, das Kasein aus, vermag jedoch durch Hitze-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einwirkung koagulierte Transsudate nicht zu peptonisieren und zu verflüssigen.

Hinsichtlich des pathogenen Vermögens der beiden Mikroben liegen, wenigstens was die Wirkung auf Kaninchen anlangt, durchgreifende Verschiedenheiten nicht vor; ja es gleichen sich sogar die Impfwirkungen bei Kaninchen, wie aus den Angaben Ghons (*11*, p. 307) erhellt.

Was die an Meerschweinchen angestellten Infektionsversuche betrifft, die bei dem von mir untersuchten Anaëroben überwiegend wenig Erfolg hatten, so beobachtete Ghon bei diesen Tieren nach Verimpfung seines Bacillus II ebenfalls in der Mehrzahl keine oder nur geringe, langsam sich zurückbildende örtliche, reaktive Veränderungen in Form kleiner derber Infiltrate; auch bei seinen Versuchen kam es einmal, aber unter Entstehung eines ausgedehnten Infiltrates und schon nach ca. 14 Stunden zum Tode des betreffenden jungen Meerschweinchens (dem Ghon 2 ccm einer 56-stündigen Zuckergelatinekultur subkutan injiziert hatte) (s. *11*, p. 306).

Alle diese Hinweise auf die Verschiedenheiten zwischen dem Mikroben II Ghons (bzw. Ghon-Mucha-Müllers) und dem von mir beschriebenen Bacillus verfolgen keinen anderen Zweck, als klarzustellen, daß es sich bei den beiden Anaëroben wahrscheinlich wohl um verschiedene Species handelt. Um zu einem abschließenden Urteil in dieser Beziehung zu gelangen, wären meines Erachtens weiter eingehende Studien erforderlich. Ich glaube aber immerhin, dem anaëroben Bacillus meiner Beobachtung die Bezeichnung als Bac. otitidis sporogenes putrificus auf Grund meiner Untersuchungen geben zu sollen.

Inwieweit etwa eine Uebereinstimmung des von mir gefundenen Anaëroben mit den Bacillen besteht, die Neumann bei der Operation eines otitischen Schläfenlappenabszesses im Eiter desselben, und zwar im Reinzustande vorfand, läßt sich, da eine nähere Beschreibung des betreffenden Mikroben seitens Neumanns (vgl. *12*, p. 13) fehlt, nicht feststellen.

Ebenso sehe ich mich außer stande, dem von Heyde (*21*) in einem Abszeß der linken Großhirnhemisphäre bei einem 15-jährigen Knaben vorgefundenen Anaëroben den Bacillus meiner Beobachtung an die Seite zu stellen. Dem widerspräche nicht nur das wechselnde Verhalten des Mikroben Heydes gegenüber der Gramschen Färbung und der Mangel dieses Mikroben an Eigenbewegungsvermögen, sondern auch der bisherige Mangel an Feststellungen über seine biochemische Einwirkungsweise auf gewisse Nährsubstrate, wie namentlich auf Gelatine, Milch und Serumeiweiß.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der Anaërobe meiner Beobachtung möglicherweise derselben Gattung angehört wie der von Heim (*22*, p. 341) als Bac. postumus bezeichnete, von Würcker (*23*) näher beschriebene Anaërobe. Diese Annahme legen, wie ich glaube, gewisse Eigenschaften nahe, die der Bacillus meiner Beobachtung mit dem Bac. postumus gemein hat. Ich will in dieser Beziehung nur anführen, daß es sich bei beiden Anaëroben um kleinere Stäbchen handelt, die der Eigenbewegung fähig sind, völlig endständige, kugelige Sporen bilden und keine peptonisierende Wirkung auf koagulierte Eiweißkörper auszuüben vermögen. Letzterer Umstand ist in biochemischer Hinsicht um so mehr bemerkenswert, als sich beide Mikroben bei putriden Zersetzungsprozessen vorfanden. Im übrigen be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schränke ich mich darauf, auf die Beschreibung hinzuweisen, die Würcker am angegebenen Ort vom Bac. postumus gibt.

VII. Untersuchungen über die Bildung spezifischer Agglutinine und Präzipitine bei den mit dem beschriebenen Anaëroben infizierten Versuchstieren.

Wie im vorausgehenden dargelegt ist, führen Infektionen mit dem beschriebenen Anaëroben bei vielen Versuchstieren zu Eiterungen, die mehrere Wochen hindurch andauerten.

Es lag daher die Frage nahe, ob unter diesen Umständen bereits spezifische Antikörper in nachweisbaren Mengen im Blut der Versuchstiere zur Bildung gelangen oder nicht. Um in dieser Beziehung das Verhalten des Blutes zu ermitteln, führte ich einige Agglutinations- und Präzipitationsversuche mit dem Blutserum einzelner Versuchstiere aus. Ueber diese Versuchsergebnisse will ich noch im folgenden berichten.

Was zunächst das dabei eingeschlagene Verfahren anlangt, so erprobte ich die Agglutinationsfähigkeit der Sera durchwegs in der Weise, daß ich deren Einwirkung auf die in 0,8-proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmten Keime des Anaëroben unmittelbar beobachtete, indem ich die Flüssigkeiten innerhalb kleiner Eprouvetten zusammen mischte und ohne Zuhilfenahme optischer Instrumente die Reaktion verfolgte.

In jeder Versuchsreihe stellte ich zunächst die Bakterienaufschwemmung für die verschiedenen Verdünnungen in toto, unter einem, her und füllte die entsprechenden Mengen in die vorbereiteten kleinen Eprouvetten ab. Zu diesen Bakterienaufschwemmungen fügte ich dann das entsprechende Volumen des Serums, das je nach Umständen bereits selbst auf $^1/_{10}$ bzw. auf $^1/_{100}$ mit 0,8-proz. NaCl-Lösung vorverdünnt war, und brachte dann die Röhrchen mit den gemischten Flüssigkeiten in den Brütschrank. In der Regel wurde bei der Mischung der Flüssigkeiten durch Umrühren mittels eines Platindrahtes eine gleichmäßige Verteilung derselben herbeigeführt.

Das zu den Aufschwemmungen nötige Bakterienmaterial entnahm ich durchweg Stichkulturen des Anaëroben.

Die hierbei verwendeten Kolonieen waren unter hoher Schicht, und zwar zumeist in mit Blut von menschlichen Leichen unter Zusatz von Pepton und NaCl und 1 Proz. Rohrzucker zubereitetem Agar gewachsen; es wurden aus ihnen die nach 24—36 Stunden schon reichlich entwickelten Vegetationen mittels Kapillarpipetten aufgesaugt und in die NaCl-Lösung übertragen. Mitunter mußte das Material aus 3 Kulturröhrchen gesammelt werden, um eine für die Agglutinationsproben der betreffenden Versuchsreihe ausreichende, genügend dichte, d. h. trübe Aufschwemmung zu erhalten.

Zum Abmessen der für die verschiedengradigen Verdünnungen erforderlichen Volumina einerseits der Bakterienaufschwemmungen, und anderseits der Sera bediente ich mich graduierter enger Eprouvettchen, mittels welcher 1 ccm sich in 20 Teile teilen ließ.

Was zunächst die Agglutinationsversuche anlangt, die sich auf das Blut infizierter Meerschweinchen beziehen, so ergaben dieselben bei 2 Meerschweinchen, von denen das eine 26 Tage und das andere sogar 32 Tage lang Eiterungen gezeigt hatte, nichts Sachliches, da spezifische Agglutininsubstanzen hierbei nicht zur Entstehung gelangt waren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese Feststellung ergab sich bei Untersuchung von Verdünnungen des Serums der beiden Tiere, die im Verhältnis von 1:30, 1:60, bzw. 1:100 bereitet wurden, indem zu 3 ccm einer Aufschwemmung des Mikrobenmateriales in 0,8-proz. Kochsalzlösung 0,1 ccm, bzw. 0,05, bzw. 0,03 ccm von dem Serum hinzugefügt wurde.

In dem Röhrchen der Verdünnung 1:30 erfolgte nach einer Stunde Aufenthalt im Brütschrank bei 37° C eine leichte Aufhellung der durch die Bakterien getrübten Flüssigkeit, die sich im Verlaufe der 2. Stunde etwas steigerte, ohne in der Folgezeit zu einer völligen Klärung zu führen.

In der Verdünnungsprobe 1:60 zeigte sich nach 3-stündigem Verweilen bei Brüttemperatur eine geringgradigere, nur andeutungsweise Aufhellung, und im Röhrchen mit der Verdünnung 1:100 blieb die Trübung fortdauernd gleichmäßig bestehen.

Ganz ähnlich gestalteten sich die Versuche über die Agglutinationsfähigkeit des Serums des 2. Meerschweinchens.

Des weiteren prüfte ich noch das Serum einer weißen Ratte, die 28 Tage nach der Infektion mit dem Anaëroben noch einen Eiterherd an der Impfstelle darbot. Das Serum dieses Tieres übte in Verdünnungen von 1:25, 1:50 und 1:75 keine klare Agglutinationswirkung auf die Aufschwemmung des Mikrobenmateriales aus.

Mit diesen negativen Erfolgen bei den erwähnten Versuchstieren, die durchweg nur ein einziges Mal mit dem untersuchten Anaëroben infiziert worden waren, kann jedoch die weitere Frage nicht beantwortet sein, ob nicht bei mehrmaliger Impfung der Versuchstiere spezifische Antikörper zur Entstehung gelangen.

Um diese Frage zu prüfen, wählte ich ein großes Kaninchen von 4650 g Körpergewicht aus, welchem Kaninchen (No. 20) ich (am 5. Dez. 1910) zunächst 2 ccm einer 12-tägigen Bouillonkultur (Röhrchen 164) in die Bauchhöhle injizierte. Nachdem das Tier diese Infektion, ohne merklich krank zu werden, 6 Tage überstanden hatte, brachte ich ihm (am 11. Dez. 1910) neuerdings und zwar $2^1/_2$ ccm derselben Bouillonkultur intraperitoneal bei. Derartige Injektionen in die Bauchhöhle wiederholte ich bei dem Kaninchen (No. 20) noch 2mal, und zwar 9 Tage nach der vorausgegangenen Impfung (am 20. Dez. 1910) und 12 Tage später (am 2. Jan. 1911). Ich steigerte dabei die Dosis das eine Mal auf 4, das andere Mal auf 5 ccm, wobei zuletzt von der injizierten Kultur (des Röhrchens 165) einiges außer in die Bauchhöhle auch in die Subcutis gelangte. Das Kaninchen (No. 20) wog jetzt nur noch 4250 g, hatte also um 400 g abgenommen.

Am 10. Jan. 1911 wurde dem Tiere, das hierbei verendete, unter sterilen Bedingungen Herzblut entnommen und zur Vornahme von Agglutinations- und Präzipitationsversuchen in Kugelpipetten und Eprouvetten aufbewahrt.

Bei der Sektion des Tieres fand sich um den Rest des ins Peritoneum injizierten Materiales ein eitriges Infiltrat in abgekapseltem Zustande vor. Von diesem wurde samt einem Stückchen des benachbart liegenden Netzes und samt einem Milzstückchen des Tieres Material in ein Agarröhrchen (168) unter hoher Schicht eingetragen; von diesem Röhrchen nahm ich dann (am 16. Jan. 1911) nochmals Uebertragungen in ein Agarröhrchen (169) und auch in 2 Röhrchen (170, 171) mit frischbereitetem Pepton-NaCl-Hirnbrei-Bouillon-Agar vor.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Am nächsten Tage (17. Jan. 1911) wurde von der im Röhrchen No. 169 zur Entwickelung gelangten Kultur Material in 3 ccm sterilisierter NaCl-Lösung aufgeschwemmt und

I) zu 0,9 ccm dieser Aufschwemmung 0,1 ccm von dem auf $^1/_{10}$ mit 0,8-proz. NaCl-Lösung verdünnten Blutserum des Kaninchens (20) zugesetzt, somit eine Verdünnung von 1:100 hergestellt, ferner

II) zu 0,8 ccm der Aufschwemmung 0,2 ccm von demselben auf $^1/_{10}$ verdünnten Blutserum beigemischt, also eine Verdünnung von 1:50 ausgeführt.

Bereits nach einer halben Stunde trat in beiden Proben I und II eine vollständige Klärung der Flüssigkeit ein unter Zusammenkleben der Mikroben am Grunde der Röhrchen.

Dieses positive Agglutinationsergebnis verfolgte ich am 21. Jan. 1911 weiter, indem ich ausgehend von der am 17. Jan. hergestellten Verdünnung des Blutserums auf 1:10 und von der angegebenen Mikrobenaufschwemmung zu Verdünnungsproben von 1:1000, 1:2000 und 1:3000 vorschritt.

In allen diesen 3 Verdünnungen trat schon nach $1^1/_2$ Stunden unter Klärung der oberen Schichten deutliche Agglutination ein.

Bei den zur Kontrolle dieser Ergebnisse ausgeführten Versuchen zog ich zunächst (am 27. Jan. 1911) das Serum eines nicht vorbehandelten gesunden Kaninchens in Anwendung, das aber wahrscheinlich von dem bereits erwähnten Kaninchen No. 2 abstammte, welches in der Zeit des 23. Sept. bzw. 29. Sept. 1909 mit positivem Erfolge zu Infektionsversuchen mit dem hier beschriebenen Anaëroben verwendet worden war. (Siehe p. 275, 276.)

In Proben, die mit dem Serum des gemeinten Kaninchens in Verdünnungen zu 1:25, 1:50, 1:100 am 27. Jan. 1911 angestellt wurden, zeigte sich bereits nach einer Stunde Ausfällung der Bakterien, während die bei diesen Kontrollversuchen unversetzt gelassene Mikrobenaufschwemmung trübe geblieben war.

Ich führte daher (am 31. Jan. 1911) weitere Kontrollversuche mit dem Serum eines anderen, zweiten, nicht vorbehandelten Kaninchens ganz in derselben Weise aus, wobei aber weder bei stärkerer noch bei schwächerer Verdünnung Agglutination eintrat.

Zu übereinstimmenden Ergebnissen führten dann auch die Parallelversuche, die ich zu nochmaliger Kontrolle am 1. Febr. 1911 ausführte. Dabei wurde das Serum I des Kaninchens No. 20, von dem ich eine $^1/_{10}$ Verdünnung aufbewahrt hatte, in $^1/_{100}$ Verdünnung (mit 0,8-proz. NaCl-Lösung) unter Beimischung der Bakterienaufschwemmung aus einer 24-stündigen Rohrzuckeragarkultur des untersuchten Anaëroben in Anwendung gebracht; ferner Serum II von dem schon erwähnten nicht vorbehandelten Kaninchen, das wahrscheinlich vom Kaninchen No. 2 abstammt, in $^1/_{50}$ Verdünnung mit der besagten Bakterienaufschwemmung vermischt; und endlich mit dem Serum III des anderen nicht vorbehandelten Kaninchens ebenfalls in der Verdünnung von 1:50 eine Agglutinationsprobe ausgeführt.

Das Ergebnis dieser Parallelversuche war bei:

Serum	in Verdünnung	nach $^1/_2$ Stunde	1 Stunde	$1^1/_2$ Stunden	2 Stunden
I	1:100	∓	+		
II	1:50	∓	+		
III	1:50	—	—		
und ebenso bei	1:25			—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

als ich mit dem Serum III in dieser geringen Verdünnung den Versuch fortsetzte.

Zu einem den mitgeteilten Agglutinationsversuchen entsprechenden Ergebnis führten dann auch die im Anschlusse daran angestellten Präzipitationsversuche.

Zu diesen verwendete ich am 3. Febr. 1911 eine $^1/_{10}$ Verdünnung der Kulturflüssigkeiten aus den Röhrchen 164 und 165, mit denen das Kaninchen No. 20 geimpft worden war. Zur Verdünnung wurde 0,8-proz. NaCl-Lösung verwendet.

Dann fügte ich zu 0,8 ccm dieser auf 1:10 verdünnten Kulturflüssigkeit 0,2 ccm
„ 0,9 „ „ „ „ „ „ 0,1 „
und „ 0,95 „ „ „ „ „ „ 0,05 „

von dem unverdünnten Serum des Kaninchens No. 20, so daß also Verdünnungen von 1:5, 1:10 und 1:20 hergestellt wurden.

In allen 3 Röhrchen war schon nach einer Stunde bzw. nach 3 Stunden in schönster Weise ein flockiger Niederschlag entstanden.

Zu dem am nächsten Tage (4. Febr. 1911) nachgeholten Kontrollversuche verwendete ich dieselbe auf 1:10 verdünnte geklärte Kulturflüssigkeit:

a) unter Zusatz des vorhin (bei den Agglutinationsparallelversuchen) erwähnten Kaninchenserums II,

b) unter Zusatz des ebendort angegebenen Kaninchenserums III, welches bei dem Agglutinationsversuch sich völlig negativ verhalten hatte.

Es wurden dabei 0,9 ccm der klaren auf $^1/_{10}$ mit 0,8-proz. NaCl-Lösung verdünnten Kulturflüssigkeit mit je 0,1 ccm des (in geringem Grade hämoglobinhaltigen) Serums II bzw. des (stärker hämoglobinhaltigen) Serums III versetzt. Der Erfolg war bei:

Versuch	nach $^1/_2$ Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	36 Std.	
a	—	—	?	?	+	also Ausflockungsniederschlag
b	—	—	—	—	—	„ kein „

Literatur.

1) Bezold, Statistischer Bericht über die in den Jahren 1884—1886 inkl. behandelten Ohrenkranken. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 25. 1888. p. 204.)

2) Kretschmann, Ueber Carcinome des Schläfenbeines. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 24. 1886. p. 231.)

3) Treitel, Ueber Carcinom des Ohres. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 33. 1898. p. 152.) Ein weiterer Beitrag zum Carcinom des Ohres. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 38. 1901. p. 200.)

4) Zeroni, Ueber das Carcinom des Gehörorganes. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 48. 1900. p. 144 bezw. p. 153.)

5) Whiting, Bericht über ein Carcinom, das in der Paukenhöhle nach chronischer Eiterung seinen Ausgang nahm. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 33. 1898. p. 363.)

6) Sessous, Demonstration eines Präparates von linksseitigem Carcinom des Mittelohres und des Schläfelappens. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 44. 1903. p. 291.)

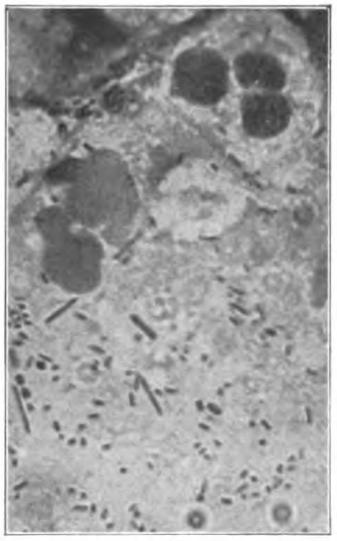
7) Compaired, Chronisch-eiterige Otitis mit Epitheliom des Mittelohres und Warzenfortsatzes etc. (Arch. ital. d. Otologia. Vol. 14. 4; Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 46. 1904. p. 274.)

8) Körner, O., Die otitischen Erkrankungen des Hirns, der Hirnhäute und der Blutleiter. 3. Aufl. Wiesbaden 1902. p. 136 ff. bzw. p. 197, 198.)

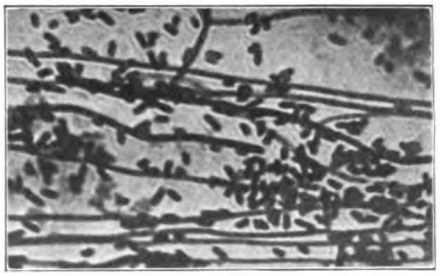
9) Rist, E., Etudes bactériologiques sur les infections d'origine otique. (Thèse.) Paris 1898. — Neue Methoden und neue Ergebnisse im Gebiete der bakteriologischen Untersuchung gangränöser und fötider Eiterungen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 30. 1901. p. 287 ff. bzw. p. 303.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

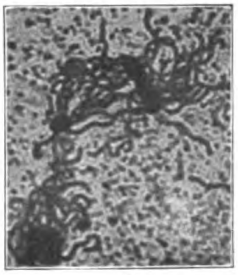
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN


1.

3.


6.

7.


9.

2.

4.

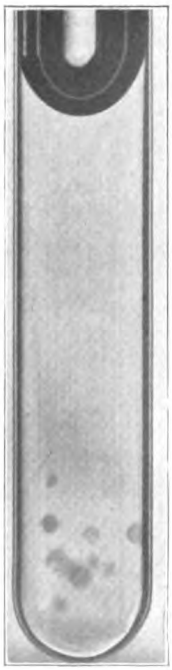
8.

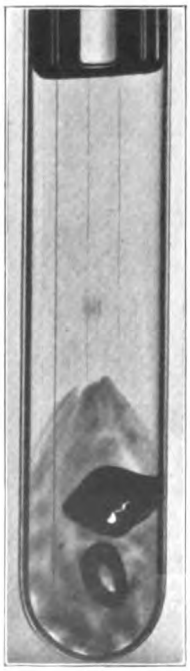
10.

5.

11

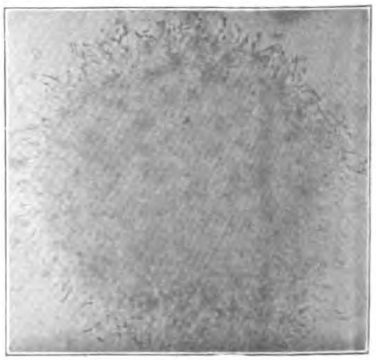
12.


13.


14.

15.

16.


17.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

10) Heimann, Ein Fall von akutem otitischen Schläfenlappenabszeß (induziert durch Otitis media suppurativa acuta artificialis. Einiges zur Statistik der otitischen Hirnabszesse). (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 66. 1905. p. 251 ff. und Bd. 67. 1906. p. 1 ff.)
11) Ghon, Mucha u. Müller, R., Zur Aetiologie der akuten Meningitis. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. p. 1 ff.)
12) Neumann, H., Der otitische Kleinhirnabszeß. Leipzig u. Wien 1907.
13) Isemer, Zur Aetiologie des otitischen Kleinhirnabszesses. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 74. 1907. p. 244 ff.)
14) Boesch, Der Aqueductus vestibuli als Infektionsweg. (Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 50. 1905. p. 337 ff.)
15) Müller, R., Zur Lehre von den otitischen Hirnabszessen. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 50. 1900. p. 1 ff. bzw. p. 14; vgl. darüber O. Körner 8) p. 144 u. 145.)
16) v. Hibler, E., Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nicht pathogene Anaërobenarten. Jena 1908.
17) Morelli, Ueber ein neues Verfahren zum Nachweis von Indol auf Nährsubstraten. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 50. 1909. p. 413.)
18) v. Hibler, E., Beiträge zur Kenntnis der durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionserkrankungen. Vorläufige Mitteilung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 25. 1899. p. 1 ff. bzw. p. 33, 34.)
19) — Ueber die Differentialdiagnose der pathogenen Anaërobien. (Verhandlg. d. deutsch. patholog. Gesellsch. Meran 1905. p. 118 ff. bzw. p. 122.)
20) — Zur Kenntnis der anaëroben Spaltpilze und deren Differentialdiagnose nebst einem Bestimmungsschlüssel in 2 Tabellen. Jena (in Kommission bei G. Fischer) 1909. p. 26, 27.
21) Heyde, Zur bakteriellen Aetiologie und Klinik des Hirnabszesses. (Deutsch. med. Wochenschr. 1908. No. 51. Sonderabdr. p. 6, 7.)
22) Heim, Ueber anaërobiotische Technik, einige Anaërobier und beginnende Eiweißfäulnis. (Centralbl. f. Bakt. Abt. 1. Orig. Bd. 55. 1910. p. 337 ff. bzw. p. 341.)
23) Würcker, K., Ueber Anaërobiose, zwei Fäulniserreger und Bacillus botulinus. (Sitzungsber. d. physik. med. Soc. Erlangen. Bd. 41. 1909. p. 241 bis 245.)

Erklärung der photographischen Abbildungen.

Fig. 1. Ausstrichpräparat vom Eiter des Kleinhirnabszesses. Vergr. 1000. (Siehe im übrigen Text p. 269.)

Fig. 2. Linsenförmige, glatt begrenzte Kolonien, in 24 Stunden bei Brüttemperatur in Agarröhrchenkultur (No. 70) entwickelt. Vergr. $12^1/_4$.

Fig. 3. Agarröhrchenkultur (No. 70), einige Tage alt, mit beginnender Gasbläschenbildung; um $^1/_{10}$ über die natürlichen Maße vergrößert.

Fig. 4 und 5. Atypische Kolonieen einer Agarröhrchenkultur (No. 68). Vergr. $12^1/_4$. (Siehe Text p. 270.)

Fig. 6. Pleomorphe Vegetationsformen des Anaëroben bei beiläufig 1000-facher Vergrößerung (siehe Text p. 270).

Fig. 7, 8, 9. Geißeltragende Individuen und Paare des Anaëroben (siehe Text p. 271).

Fig. 10 u. 11. Stäbchen mit Sporenanlagen bzw. mit ausgebildeten endständigen kugeligen Sporen (siehe Text p. 271).

Fig. 12. Junge Gelatine-Röhrchenkultur (No. 61) um $^1/_{10}$ über die natürlichen Maße vergrößert (siehe Text p. 271).

Fig. 13. Aeltere Lackmus-Gelatine-Röhrchenkultur (No. 111) um $^3/_{10}$ über die natürlichen Maße vergrößert (siehe Text p. 271).

Fig. 14. Vorgeschrittene Verflüssigung der Lackmus-Gelatine-Röhrchenkultur (No. 110) mit in der zähen Gelatine zurückgehaltenen Gasblasen. Vergr. $^3/_{10}$ über die natürlichen Maße. (Siehe Text p. 271.)

Fig. 15 u. 16. In der Entwicklung stehen gebliebene glatt wellig auslaufende kugelige Kolonieen der Gelatine-Röhrchenkultur (No. 62) (siehe Text p. 272).

Fig. 17. Vorgeschrittenes Entwicklungsstadium einer Gelatinekolonie mit Randfadenwerkbildung (siehe Text p. 272).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber Formenwechsel bei dem Bacillus faecalis alcaligenes.

[Aus dem Bakteriologischen Institut der Landeskrankenanstalt in Brünn (Vorstand: Prof. Dr. C. Sternberg).]

Von k. u. k. R.-A. Dr. **Richard Pollak,** kommandiert zum Institut.

Mit 2 Figuren.

In einer früheren Mitteilung[1]) berichteten wir über das Auftreten von vibrionenähnlichen Formen bei Kultur des Bacillus faecalis alcaligenes auf bestimmten Nährböden und behielten uns weitere Untersuchungen über die Ursache des beobachteten Formenwechsels vor.

Wie seinerzeit mitgeteilt, hatten wir aus Faeces von Personen, welche an Brechdurchfall erkrankt oder gestorben waren, auf dem Dieudonnéschen Nährboden Kolonieen erhalten, welche aus Vibrionen bestanden. Die gewonnenen Stämme wurden in Agarstichkulturen fortgezüchtet; nach Ablauf mehrerer Monate zeigte sich nun, daß in den Deckglaspräparaten nur vereinzelt Vibrionen, zumeist hingegen Stäbchen vorhanden waren. Dieses Bild blieb auch nach Ueberprüfung der Reinheit der Stämme durch das Plattenverfahren dasselbe. Ein neuerliches Rückimpfen auf Dieudonnéschen Nährboden hatte zur Folge, daß in den Deckglaspräparaten zwar nicht mehr ausschließlich Vibrionen, doch jedenfalls weit mehr solcher Formen als Stäbchen sichtbar waren. Durch ihr kulturelles Verhalten erwiesen sich die untersuchten 8 Stämme als Bacillus faecalis alcaligenes und zeigten die für dieses Bakterium von Baerthlein[2]) geforderten Eigenschaften.

Aehnliche Beobachtungen über Formenwechsel dieses Bacillus veröffentlichte kurz vor uns Baerthlein[3]); in einer früheren Publikation von Glaser und Hachla[4]) finden wir die Bemerkung, daß in Faecalis-Reinkulturen vom Dieudonnéschen Nährboden vibrionenartige Formen vorgefunden wurden.

Der Umstand, daß Vibrioformen insbesondere bei Kulturen auf dem Dieudonnéschen Nährboden zu beobachten waren, legte die Annahme nahe, daß die besondere Zusammensetzung dieses Nährbodens die Ursache des Formenwechsels wäre. Da der Dieudonnésche Nährboden ein Agar mit hohem Alkali- und Blutgehalte ist, war es unsere Aufgabe, zu untersuchen, ob einem dieser Faktoren und welchem derselben ein bestimmender Einfluß auf die Form der gewachsenen Bakterien zukomme.

Bevor wir über die Versuche und ihre Resultate berichten, möchten wir voraussenden, daß für die Beurteilung derselben die Durchmusterung von Deckglaspräparaten maßgebend sein muß. Hierbei ergeben sich nun insofern Schwierigkeiten, als in vielen Fällen die Entscheidung schwer ist, ob Stäbchen oder Vibrioformen vorliegen, namentlich wenn es sich um längere Verbände handelt. Noch schwieriger ist die Entscheidung, ob die Stäbchen oder die Vibrioformen an Zahl überwiegen, woraus sich

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1912. No. 9.
2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 67. 1912. Heft 5.
3) Berlin. klin. Wochenschr. 1912. No. 4.
4) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911. Heft 4.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die weitere Schwierigkeit ergibt, im Verlaufe von Fortimpfungen ein richtiges Urteil über Zu- oder Abnahme der genannten Formen abzugeben. Immer wird das Urteil in dieser Hinsicht subjektiv sein. Trotzdem ist es jedoch bei genauer und zu verschiedenen Zeiten mehrmals wiederholter Durchsicht der Präparate möglich, sich ein verläßliches Urteil über diese Frage zu bilden. Hier sei schon bemerkt, daß ein deutlicher und leicht feststellbarer Unterschied nur zwischen den Deckglaspräparaten von gewöhnlichem Agar einerseits, vom Dieudonnéschen Blutalkaliagar andererseits konstatierbar war.

Zur Erläuterung der folgenden Angaben sei bemerkt, daß wir der Kürze halber die in unserer ersten Mitteilung genauer beschriebenen Stämme mit fortlaufenden Zahlen bezeichnen, und zwar: 1) No. 876, 2) No. 2324, 3) No. 78, 4) No. 2704, 5) No. 2334, 6) „Vostry", 7) „Iglau", 8) „Trebitsch" und 9) den als Kontrollstamm verwendeten Bacillus faecalis alcaligenes.

Als Ausgangskultur wurden bei jedem Stamme eine von einer einzelnen Gelatinekolonie herrührende Agarkultur verwendet. Die Deckglaspräparate zeigten bei den Stämmen 2, 6 und 9 nur Stäbchen, bei den übrigen auch spärliche Vibrionen, bei 1, 4, 5 und 7 überdies noch längere Fäden.

Bei 10maliger Ueberimpfung auf gewöhnlichem, schwach alkalischem Agar wurden keine besonderen Veränderungen beobachtet. Die Stämme 3, 7 und 8 boten vielleicht eine Abnahme der Zahl gekrümmter Formen.

Um den allfälligen Einfluß des Alkaligehaltes unseres Agarnährbodens auszuschalten, verwendeten wir zur nächsten Versuchsreihe neutralen Agar. Stamm 1 zeigte gleich das erste Mal, die Stämme 5 und 7 beim zweiten Ueberimpfen weniger Vibrioformen, ohne bei weiterem Fortzüchten sich zu ändern. Die übrigen Stämme boten überhaupt keine Unterschiede gegenüber der Ausgangskultur.

Steigerung des Alkaligehaltes durch Zusatz von 5-proz. Normalkalilauge bewirkte bei den Stämmen 1 und 4 eine Zunahme der Vibrionen. Bei Erhöhung des Alkaligehaltes auf 10 Proz. wuchsen nur die Stämme 4, 6, 7 und 8. Ersterer zeigte gegenüber dem 5-proz. Alkaliagar keine weitere Differenz, letztere wiesen eine mäßige Zunahme der Vibrioformen auf. Bei einem Alkaligehalte des Nährbodens von 15 Proz., entsprechend dem Dieudonnéschen Agar, ging nur Stamm 6 an und verhielt sich hierbei genau so, wie auf 10-proz. Alkaliagar.

Bei einem Versuche, die Normalkalilauge durch Soda zu ersetzen, blieben die Platten, bis auf die Kultur des Stammes 6, steril. Auch bei diesem Stamme war das Wachstum nur spärlich und waren nur Stäbchenformen zu beobachten.

Im nächsten Versuche wiederholten wir die Fortzüchtung auf dem Dieudonnéschen Nährboden. Beim erstmaligen Ueberimpfen von der Ausgangskultur (Agar) zeigten nur die Stämme 1 und 9 keinen Unterschied. Hingegen wiesen alle übrigen Stämme bereits das Ueberwiegen von Vibrioformen auf. Diese Erscheinung ist beispielsweise aus den beigegebenen Mikrophotogrammen der Ausstriche von Stamm 5 ersichtlich. Im allgemeinen nahm bei allen unseren Stämmen die Zahl der Vibrioformen bei Fortzüchtung etwa bis zur 5. Ueberimpfung zu, während sich im weiteren Verlaufe keine wesentliche Veränderung mehr ergab. Auch der Kontrollstamm 9 zeigte nach 5maligem Ueberimpfen Vibrioformen. Eine Kultur, die ausschließlich Vibrionen enthalten hätte,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

erreichten wir bei keinem Stamme, auch bei dem 20mal über den Dieudonnéschen Nährboden geschickten Stamm 6 nicht.

Auf dem von Pilon[1]) angegebenen 12-proz. Blutsodaagar ging nur Stamm 6 auf, ohne Vibrioformen zu zeigen.

Zu einem weiteren Versuche verwendeten wir den Hämoglobinnährboden nach Esch, welcher etwa halb so alkalisch ist, wie der Dieudonnésche Nährboden. Die Stämme 1, 3 und 8 wiesen hier

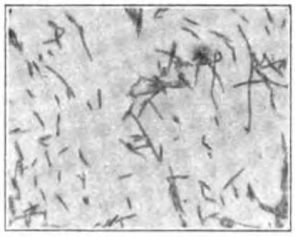


Fig. 1. Ausstrich von einer Agarkultur.

Fig. 2. Ausstrich von einer Kultur vom Dieudonnéschen Nährboden.

vielleicht eine kleine Differenz gegenüber der Ausgangskultur auf, indem scheinbar etwas mehr Vibrioformen zu sehen waren. Bei Fortsetzung der Ueberimpfung konnte jedoch weder bei diesen, noch bei den übrigen Stämmen ein Unterschied wahrgenommen werden.

Bei Verwendung des Nährbodens nach Voges (Zusatz von defibriniertem Pferdeblut zu dem auf 100° erhitzten Agar) zeigte nur Stamm 1 nach 10maligem Ueberimpfen eine deutlichere Vermehrung der Vibrionen. Die übrigen Stämme boten gar keine oder nur minimale (4, 7) Unterschiede gegenüber der Agarkultur dar.

Nach wiederholter Ueberimpfung auf Schottmüllers Blutagar nahmen die Vibrioformen bei den Stämmen 3, 4, 8 und 9 vielleicht etwas zu, die anderen Stämme änderten ihr morphologisches Verhalten nicht.

Ueberblicken wir zusammenfassend die Ergebnisse unserer Versuche, so ergibt sich, daß — wie schon früher mitgeteilt — der Bacillus faecalis alcaligenes auf dem Dieudonnéschen Nährboden reichlich Vibrioformen bildet. Bei Rückimpfen auf gewöhnlichen, leicht alkalischen Agar bleiben zunächst einzelne solcher Formen noch erhalten. Bei Ueberimpfung auf neutralen Agar zeigte nur ein Stamm eine deutlichere Verminderung dieser Formen, während die anderen Stämme unverändert blieben. Zusatz größerer Alkalimengen ohne Blut wirkte auf das Wachstum der untersuchten Stämme hemmend. Zusatz mäßiger Alkalimengen allein, ebenso Zusatz von Blut allein oder von Hämoglobin bewirkten bei einzelnen Stämmen Auftreten, bzw. eine mäßige Vermehrung von Vibrioformen.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich mithin, daß offenbar nur ein Zusammenwirken beider Momente, des höheren Alkaligehaltes in Verbindung mit Blutzusatz jenen Formenwechsel des Bacillus faecalis alcaligenes hervorzurufen vermag, wie er auf dem Dieudonnéschen Nährboden zu beobachten ist.

---

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 60. p. 330.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese Erscheinung möchten wir aber nicht als Mutation auffassen, da sie den Anforderungen von de Vries nicht entspricht; wir werden hierauf an anderer Stelle näher eingehen.

Den hier mitgeteilten Befunden kommt unseres Erachtens auch eine praktische Bedeutung für die Choleradiagnostik zu. Unsere Stämme wurden ja aus Stühlen von Personen gewonnen, die an Brechdurchfall erkrankt oder gestorben waren. Die Faeces derselben wurden auf Dieudonnéschem Nährboden kultiviert und hierbei eben Kolonieen abgeimpft, die als Vibrionen imponierten. Ein derartiger Befund könnte nun leicht zu falschen Schlußfolgerungen Veranlassung geben. So halten z. B. Kolle und Hetsch[1]) die Diagnose Cholera fast für sichergestellt, wenn man bei der Stuhluntersuchung verdächtiger Krankheitsfälle in den Originalplatten Vibrionenkolonieen in größerer Menge findet. Auch Zlatogoroff[2]) kommt auf Grund zahlreicher Untersuchungen anläßlich der Choleraepidemie in Petersburg zu dem Schlusse: „Ein jeder Vibrio, welcher beim Menschen während Epidemieen oder in Erwartung derselben gewonnen wird, ist, auch wenn er nicht agglutiniert, als verdächtig anzusehen; man muß nicht vergessen, daß der Choleravibrio nicht selten seine Agglutinationsfähigkeit einbüßt.“ Ueberdies fand Zlatogoroff, daß der Choleravibrio je nach der Dauer seines Verweilens im menschlichen Körper morphologische Veränderungen zeigt, indem er die Form eines Stäbchens annimmt oder nur schwache Krümmung aufweist und schwächer färbbar wird. Das Aussehen sei so abweichend von dem gewöhnlichen Bilde, daß hie und da nur nach der Agarkolonie „erraten“ wurde, es lägen Choleravibrionen vor.

Durch Impfung auf Pepton und Gelatine gewannen die Bakterien erst ihr natürliches Aussehen wieder. Diese Befunde bestätigte Horowitz[3]), während Wankel[4]) Umwandlungen nach Zlatogoroffs Methoden nicht gelungen sind. Andererseits fand aber Bernhardt[5]) auf Dieudonnéschem Agar choleraähnlich wachsende Vibrionen, welche die Gelatine nicht verflüssigen und welche nicht agglutinieren. Er erklärt den Befund solcher Vibrionen für nicht selten und mahnt daher zur Vorsicht bei der Diagnose der Cholera.

Auch unsere Befunde sprechen in diesem Sinne; wir müssen vor der Choleradiagnose lediglich auf Grund des Nachweises von Vibrionen auf dem Dieudonnéschen Nährboden direkt warnen, wodurch jedoch der große Wert dieses Nährbodens in keiner Weise beeinträchtigt werden soll. Namentlich bei ersten Fällen, doch auch sonst, ist es unbedingt notwendig, Vibrionen, auch wenn sie von dem elektiven Nährboden nach Dieudonné gewonnen wurden, mit einwandfreien Methoden zu identifizieren.

---

1) Kolle-Hetsch. 1911. p. 230.
2) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. p. 14.
3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 58. p. 79.
4) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. p. 172.
5) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. p. 495.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Zur Aetiologie des malignen Granuloms.

[Aus dem Pathologischen Institut der Reichs-Universität Utrecht (Direktor: Prof. Dr. C. H. H. Spronck).]

Von **Ernestine de Negri** und **C. W. G. Mieremet**, Assistenten.

Mit 4 Tafeln.

Am Ende des vorigen Jahrhunderts hat Sternberg[1]) in einer verdienstlichen histologischen Arbeit als „eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates" das maligne Granulom von vielen makroskopisch und zum Teil klinisch gleichartigen Krankheiten abgetrennt. Er hat damit die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf diejenige Krankheit gelenkt, welche vielfach als Hodgkinsche Krankheit bezeichnet wird, obwohl Hodgkin[2]) in seiner 1832 erschienenen Arbeit keineswegs eine einheitliche Krankheit beschrieben, und daher dieser Name, der immer nur Verwirrung gebracht, unseres Erachtens besser nicht mehr gebraucht werden sollte. Dasselbe gilt von dem Namen Pseudoleukämie, da Cohnheim[3]) diesen Namen einer umschriebenen, nicht mit dem malignen Granulom im Zusammenhang stehenden Krankheit gegeben hat.

Die Anschauungen Sternbergs über die Aetiologie der von ihm beschriebenen Krankheitsfälle sind zu erklären aus dem unglücklichen Umstande, daß die große Mehrzahl seines Materiales mit Tuberkulose kompliziert war, und die Untersuchung der histologischen Präparate in den meisten Fällen Tuberkelbacillen, und nur ein einziges Mal Kokken, die keine lokale Reaktion hervorgerufen hatten, auffinden ließen. Auf der siebenten Tagung der deutschen Pathologischen Gesellschaft spricht Benda[4]) als seine Meinung aus, daß es sich um „ein sich den malignen Neubildungen näherndes Granulom handelt, welches nicht durch einen spezifischen Infektionsträger, sondern durch die modifizierten oder abgeschwächten Toxine verschiedener Infektionsträger hervorgerufen wird."

Askanazy[4]) nennt die Aetiologie des malignen Granuloms eine offene Frage.

Chiari-Yamasaki[4]) sind der Meinung, daß es ein chronischer Entzündungsprozeß ist, dessen Aetiologie uns noch unbekannt, der aber jedenfalls nicht als Tuberkulose aufzufassen ist.

Aschoff[4]) kommt zu der Schlußfolgerung, „daß es sich nicht um die gewöhnliche Form der Tuberkulose handelt, auf Grund der negativen Resultate der Meerschweinchenimpfungen, die er in fünf typischen Fällen anstellen konnte.

Sternberg[4]) ändert seine 1898 ausgesprochene Ansicht in folgender Weise: „Wenn auch die seither publizierten Fälle diese (seine) Auffassung meist bestätigen, so räume ich doch gerne ein, daß die damals von uns gewählte Bezeichnung „eigenartige Tuberkulose des lymphatischen Apparates" vielleicht zu weit geht. Immerhin glaube ich, daß ein Zusammenhang zwischen dem diesen Fällen zugrunde liegenden Entzündungsprozeß und der Tuberkulose nicht von der Hand zu weisen ist."

Auch Fabian[5]) stimmt in seinem Sammelreferate über die Lymphogranulo-

1) Sternberg, Ueber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. (Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898. p. 21.)

2) Hodgkin, On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. (Med. chir. Transact. Vol. 17. 1832.)

3) Cohnheim, Ein Fall von Pseudoleukämie. (Virch. Arch. Bd. 33. 1865. p. 451.)

4) Benda, Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. (Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesell. 7. Tagung. 26.—28. Mai 1904.)

5) Fabian, E., Die Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg). Sammelreferat. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 22. 1911. No. 4.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

matosis einer tuberkulösen Aetiologie bei, stellt aber daneben eine syphilitische und eine kryptogenetische.

Von großer Bedeutung für unsere Kenntnis des malignen Granuloms ist eine 1910 von Fraenkel und Much[1], [2]) publizierte Arbeit, in der sie angeben, in 12 von 13 untersuchten Fällen, von denen 11 sicher nicht mit Tuberkulose kompliziert waren, durch das Antiforminsedimentierungsverfahren Uhlenhuths charakteristische Gebilde gefunden zu haben, die morphologisch nicht von der granulären Form des Tuberkulosevirus zu unterscheiden sind und sich nach Ziehl nicht färben lassen, wohl aber nach der Muchschen Modifizierung der Gram-Methode. Diese Gebilde haben sie in normalen Organen nie aufgefunden. Tierexperimente und Kulturversuche konnten nur in 3 Fällen angestellt werden, und weder die ersteren noch die letzteren haben in nicht mit Tuberkulose komplizierten Fällen ein positives Resultat gegeben.

Die Autoren kommen in ihren Betrachtungen zu dem Schlusse: „Auf jeden Fall steht so viel fest, daß etwas ganz Sicheres über den Zusammenhang oden Nichtzusammenhang der bei Morbus Hodgkin gefundenen granulären Formen mit dem Tuberkulosevirus einstweilen noch nicht gesagt werden kann.“ Und sie schließen ihre Arbeit ab mit den Worten: „Die Lymphomatosis granulomatosa ist eine Infektionskrankheit, die durch granuläre Stäbchen hervorgerufen wird. Diese granulären Stäbchen sind antiforminfest, aber nicht säurefest. Sie sind durch verschärfte Gramfärbung darstellbar und stehen dem Tuberkulosevirus zum mindesten sehr nahe. Die Lymphomatosis granulomatosa ist nach unseren Erfahrungen nur ausnahmsweise mit typischer Tuberkulose vergesellschaftet.“

Die Zahl der Fälle, in denen es Fraenkel gelungen ist, die granulären Stäbchen nachzuweisen, ist, wie er in einem im Januar dieses Jahres in Hamburg gehaltenen Vortrage [3]) mitteilt, bis auf 16 von 17 untersuchten Fällen angestiegen.

Auch andere Untersucher, unter denen wir Meyer, de Josselin de Jong[4], [5]) (der auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und der Tierimpfungsresultate vieler anderen die Identität des Tuberkelbacillus mit dem Virus der bösartigen Granulome verneint), Simmonds und Jakobsthal nennen wollen, haben in Fällen von malignem Granulom diese Stäbchen oder Granula gefunden.

In bezug auf seine eigenen und anderer Untersuchungen sagt Fraenkel[1]): Es liegen jetzt über mehr als 30 Fälle Hodgkinscher Krankheit von den verschiedensten Beobachtern herrührende, mit den unseren völlig übereinstimmende Angaben vor. Immerhin, das will ich offen bekennen, ist auch durch unsere Untersuchungen eine völlige Klärung der Aetiologie der Hodgkinschen Krankheit noch keineswegs herbeigeführt.“ Und weiter: „Es muß die nächste Aufgabe sein, Reinkulturen der fraglichen Gebilde zu erzielen und im Tierversuch weiter zu kommen.“

Diese gerechte Skepsis wird von Ziegler[6]) in seiner übrigens sehr schönen Monographie zu weit getrieben, indem er über die Granula sagt: „Wahrscheinlich ist ihre ätiologische Bedeutung nicht“. Wohl hat er recht mit dem Schlußsatze des 6. Kapitels über die Aetiologie: „Nach alledem müssen wir bekennen, daß der Erreger der Hodgkinschen Erkrankung zurzeit noch unbekannt ist, und seine Entdeckung weiterer Forschung vorbehalten bleibt.“

Auch die Lehrbücher von Aschoff[7]) und Kaufmann[8]) sprechen sich mit Zurückhaltung aus. Bei Aschoff finden wir in dem betreffenden Kapitel von Schridde: „Meiner Meinung nach ist auch die Natur des Erregers noch nicht sicher erwiesen.“

---

1) Fraenkel, E., u. Much, H., Bemerkungen zur Aetiologie der Hodgkinschen Krankheit und der Leucaemia lymphatica. (Münch. med. Wochenschr. 1910. No. 13.)

2) Fränkel, E., u. Much, H., Ueber die Hodgkinsche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa), insbesondere deren Aetiologie. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 67. 1910.)

3) Fraenkel, E., Ueber die sogenannte Hodgkinsche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa). (Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 14.)

4) de Josselin de Jong, R., Bijdrage tot de Kennis der Pseudoleukaemie. (Geneeskund. Bladen. 14e Reeks. I en II. 1909.)

5) Derselbe, Over acuut maligne Granuloom (Lymphomatosis granulomatosa). (Ned. Tijdschr. v. Gen. 1911. IIe helft. No. 22.)

6) Ziegler, Kurt, Die Hodgkinsche Krankheit. Jena (G. Fischer) 1911.

7) Aschoff, L., Pathologische Anatomie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. 1911.

8) Kaufmann, E., Lehrbuch der speziellen path. Anatomie. 6. Aufl. 1911.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kaufmann unterscheidet in der letzten Auflage seines Lehrbuches zwei Gruppen der Lymphomatosis granulomatosa (von der er spricht als „diese vermutlich wohl auf infektiöser Basis entstehende Erkrankung"), und zwar: A. Sternbergs eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates, welche Kaufmann als von tuberkulöser Natur betrachtet; und B. „mit vermutlich auch infektiöser Aetiologie", „die im Sinne von Chiari und anderen als Hodgkinsche Krankheit bezeichneten Fälle, die vorläufig die Mehrzahl bilden".

Zum Schluß sei noch erwähnt, was Fraenkel[1]) im April 1912 auf der 15. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft gesagt: „Die Frage der Stellung der Granula zu den Tuberkelbacillen ist noch offen; ätiologisch ist die Lymphogranulomatose unklar."

Am 4. Juni dieses Jahres hatten wir zuerst Gelegenheit, auf die genannten Stäbchen zu fahnden und ihre Kultur zu versuchen.

Der 7-jährige Knabe v. d. St., der an klinisch nicht mit Tuberkulose kompliziertem, malignem Granulom gelitten hatte, wurde $8^1/_2$ Stunden p. m. obduziert.

Wir lassen von diesem ersten Falle hier die Krankengeschichte, das Sektionsergebnis, den mikroskopischen Befund und das Resultat der Tierimpfungen und Kulturversuche folgen:

Krankengeschichte.

(Aus der chirurgischen Klinik von Prof. Laméris.)

Anamnese: Das Kind ist seit dem Sommer 1911 poliklinisch mit Röntgenstrahlen behandelt worden wegen Lymphomata colli, und zwar anfänglich mit gutem Erfolg, bis der Patient vor etwa 5 Monaten universelles Oedem bekam, unter zunehmender Vergrößerung der Halstumoren. In wenigen Tagen verschwand das Oedem, während die Lymphomata größer blieben.

Das Kind fing allmählich an zu husten; in der letzten Woche vor der Aufnahme hatte es Atmungsbeschwerden, hustete mehr, was täglich zunahm.

Wegen starker Beklemmung wurde das Kind am 18. Mai 1912 in die Klinik aufgenommen.

Status praesens, 18. Mai 1912:

Das Kind ist stark cyanotisch, Atmung sehr beschleunigt und schwierig mit in- und exspiratorischem Stridor, Bewegung der Nasenflügel und Einziehung des Thorax bei der Atmung, starke Pulsationen in der Regio cordis bis in die hintere Axillarlinie; das Kind sitzt am liebsten in aufrechter Stellung; die Venen am Halse und an der Brust sind erweitert. Die linke Thoraxhälfte zeigt bei der Respiration eine geringere Ausdehnung als die rechte. Am Halse, besonders links, bis in die Claviculargrube bestehen große Mengen von isolierten, ziemlich weichen Tumoren, die nicht mit der Haut verlötet sind. Die Trachea ist stark nach rechts verdrängt. Die ganze linke Thoraxhälfte zeigt vorn starke Dämpfung, die in die Herzdämpfung übergeht und auch auf dem Manubrium sterni vorhanden ist. Die hintere linke Thoraxhälfte ist intensiv gedämpft, das Atemgeräusch links vorn und hinten stark abgeschwächt und rauh; Probepunktion links hinten wurde mit negativem Resultate ausgeführt.

Der Stimmfremitus ist links abgeschwächt. Die Milz ist vergrößert und ragt zwei Finger breit, die Leber einen Finger breit unter den Rippenbogen hervor.

Gedämpfter Schall in den abhängigen Partien des Abdomens.

Geringes Oedem an den Unterschenkeln.

Die Diagnose wird gestellt auf malignes Granulom (?).

Therapie: Dampfinhalation und Expectorans.

19. Mai. Die Cyanose ist vermindert und die Atmung freier. Die Temperatur bleibt mit kleinen Remissionen ca. 39° C. Urin: Eiweiß +, Zucker —. Urinsediment: Sehr viele granulierte Zylinder, einzelne Leukocyten, einzelne Nierenepithelien (?) und sehr viel Schleim.

22. Mai. Urin: Eiweiß +, aber weniger als am 19. Die Beklemmung ist vermindert, die Temperatur absteigend, wechselnder Umfang der Tumoren.

26. Mai. Abendtemperatur stark erhöht.

---

1) Fraenkel, E., u. Sternberg, Ueber die sogenannte Pseudoleukämie. Referat. (Ber. üb. d. 15. Tagung d. Dtsch. Path. Ges. in Straßburg vom 15. bis 17. April; Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 23. 1912. N. 10.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

27. Mai. Dyspnoe und Cyanose wieder stärker.

2. Juni. Die Temperatur bleibt stark erhöht mit tiefer Remission. Anfälle von Beklemmung. Das Kind hustet viel, expektoriert mäßig.

3. Juni. Der Patient stirbt unter den Symptomen von Herzparalyse; keine starke Dyspnoe.

Sektionsergebnis.

Leiche eines bleichen, nicht besonders abgemagerten Knaben.

Allgemeine Leichenstarre, keine Grünfärbung des Abdomens, keine Hypostase.

In der linken Regio colli lateralis ein Drüsenpaket, palpabel, aus mehreren Knoten bestehend, nicht weich, aber auch nicht sehr hart.

Abdomen: Die Leber ragt eine Hand breit unter den Rippenbogen hervor; der Situs viscerum bietet weiter keine Abweichungen. Keine Flüssigkeit im Abdomen; die Serosa ist glatt und glänzend. Im Mesenterium und retroperitoneal vergrößerte, nicht weiche Drüsen. Das Diaphragma steht niedrig, reicht rechts bis in den 5. und links bis in den 6. Interkostalraum.

Thorax: Im Mediastinum anterius werden vergrößerte, nicht weiche Drüsen gefunden; die Trachea ist umgeben von einem großen Pakete erbsen- bis hühnereigroßer Drüsen, die zum Teil von einer gemeinschaftlichen fibrösen Kapsel zusammengehalten werden, aber voneinander zu unterscheiden sind.

Die Pleurahöhlen enthalten keine Flüssigkeit. Die rechte Lunge ist größer als die linke, ragt über die Medianlinie hinaus und fällt weniger zusammen als die linke. Das Pericardium ist zwei Finger breit sichtbar und enthält nur eine Spur von Flüssigkeit. Das Herz ist gut kontrahiert, der linke Ventrikel leer; die anderen Herzhöhlen enthalten geronnenes Blut. Der Klappenapparat und der Herzmuskel zeigen keine Abweichungen. Gewicht 110 g.

Die Lungen: Beiderseits am Hilus angeschwollene Drüsen, welche sich fest anfühlen und die Hauptbronchien ein wenig einengen. Beim Durchschneiden kommt aus den großen Bronchien ein wenig muco-purulenter Flüssigkeit hervor.

Die Hilusdrüsen sind auf dem Durchschnitt fest, homogen, weiß, nicht verkäst, bis pflaumengroß.

Die linke Lunge ist lufthaltend, fühlt sich daunig an und zeigt keine festeren Teile; auch auf dem Durchschnitt keine Abweichungen.

Die rechte Lunge ist groß; der untere Teil des Lobus inferior ist dunkler gefärbt, von größerer Konsistenz und liegt unter dem Niveau des übrigen Lungenparenchyms. Die Lunge ist übrigens emphysematös (Volumen Pulmonum auctum). Sie ist durch Druck zu verkleinern. Der untere Teil des Lobus inferior zeigt eine Bronchopneumonie.

Die Leber ist ziemlich groß, Oberfläche glatt, von roter Farbe; auf dem Durchschnitte normale Zeichnung. Keine Abweichungen zu sehen. Gewicht 1000 g. Die Gallenblase normal.

Die Milz stark vergrößert; die Kapsel glatt, aber die Oberfläche nicht regelmäßig; es befinden sich nämlich zwischen dem bleichroten Milzparenchym leicht erhabene, gelblich gefärbte Stellen von einzelnen Millimetern bis 3 cm Durchmesser. Die Milz schlaff, aber nicht weich; auf dem Durchschnitte zeigt sie ein sehr buntes Bild durch gelblichweiße Herde, welche unregelmäßig in dem rotgefärbten Milzparenchym verbreitet sind (Porphyrmilz). Gewicht 240 g.

Nieren. Die fibröse Kapsel leicht abzuschälen; die Oberfläche glatt; auf dem Durchschnitte normale Zeichnung; das Mark dunkel, die Rinde leichter gefärbt und keine Abweichungen zu sehen. Gewicht 210 g.

Die Nebennieren normal.

Darm o. B.

Die Halsorgane werden zusammen mit dem Halsdrüsenpakete, den mediastinalen Drüsen, Oesophagus, Magen, Pankreas und retroperitonealen Drüsen ausgeschnitten. An den Tonsillen, dem Larynx, der Trachea, dem Oesophagus, dem Magen und dem Pankreas werden keine Abweichungen gefunden. Die Halsdrüsen bieten keine Zeichen von Erweichung; sie sind alle von ziemlich derber Konsistenz; auf dem Durchschnitte meist gleichmäßig weiß, nur eine einzige zeigt eine kleine leichtgelb gefärbte Stelle, aber durchaus keine Verkäsung. In einer der tracheobronchialen Drüsen wird eine größere, gelb-grünlich-weiße Stelle gefunden.

Wo die Drüsen zu einem Paket verlötet sind, treten die Konturen der einzelnen Drüsen dennoch deutlich hervor. Dies gilt auch für die anderen, hier genannten Drüsenpakete.

Zum Schluß wurden vier Brust- und Lendenwirbel und 15 cm der Diaphyse des rechten Femurs herausgenommen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Wirbel zeigen auf dem Durchschnitte keine Abweichungen des roten Myelums.

Im Femur wurde in der unteren Hälfte eine nicht deutlich abgegrenzte, gelb-weiße Stelle, ca 1 cm im Durchmesser in der Mitte des bleich-roten Myelums gefunden.

Anatomische Diagnose: Malignes Granulom der Hals-, mediastinalen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen, der Milz und des Knochenmarkes.

Bronchopneumonie des linken Unterlappens.

Mikroskopischer Befund.

Zur histologischen Untersuchung wurden teils in Formol, teils in Alkohol fixierte Stücke von Hals-, mediastinalen, retroperitonealen Lymphdrüsen und speziell auch von der tracheo-bronchialen Drüse mit dem nekrotischen Herde, von Milz, Leber, Nieren, Lunge, Femur und Brust-Lendenwirbeln verwandt. Färbung mit Eisenhämatoxylin van Gieson: Große Hals- und mediastinale Lymphdrüsen. Die pflaumengroßen Lymphknoten, deren Kapsel nicht durchwuchert ist, haben ihre normale Struktur verloren. Die lymphoiden Elemente sind an den verschiedenen Stellen in wechselnder Menge verschwunden. In einigen Präparaten werden noch umschriebene Follikel angetroffen, in andern nur noch Reste, oder sie sind gar nicht mehr zu erkennen. Die Lymphsinus sind hier und da noch als solche sichtbar, in andern Schnitten nicht mehr. An der Stelle des normalen Drüsengewebes trifft man ein Gewebe, das aus protoplasmareichen Bindegewebszellen besteht, die oft mehr oder weniger spindelförmig sind und die in Zügen oder Bändern durch das nicht veränderte Gewebe hindurchziehen, oder größere Felder formen. Außer diesen spindelförmigen Zellen werden große, meist runde Zellen von 10 bis 20 μ mit einem oder mehreren (bis 5), meist chromatinreichen Kernen gefunden. In einem Teil dieser großen Zellen sind die Kerne mehr oder weniger deutlich in einem Kreise angeordnet, so daß die Zellen mit Recht als Ringzellen bezeichnet werden können. Diese Ringzellen sind 16—24 μ groß. Die Quantität dieser „großen" und Ringzellen ist sehr wechselnd, indem sie hier und da fast nebeneinander liegen, dann mehr zerstreut zwischen den anderen Elementen. Diese zellreichen Partien gehen oft allmählich in zellarme über, woselbst die „großen" und Ringzellen an Zahl abnehmen und zwischen den spindelförmigen Bindegewebszellen intercelluläre Substanz auftritt, bis schließlich zellarme, mehr sklerotische Partien übrigbleiben, wo die großen Elemente bis auf eine einzelne Ausnahme nicht mehr gefunden werden.

Die zur Untersuchung verwendeten Stückchen zeigen diese Sklerose in sehr verschiedenem Grade. Von tuberkulösen Veränderungen wird nicht die geringste Spur gefunden und auch Nekrosen fehlen in diesen Präparaten überhaupt.

Kleine Halsdrüsen: Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß verschiedene erbsen- bis bohnengroße Drüsenknoten aus noch kleineren, von Bindegewebe zusammengehaltenen Knötchen bestehen. Die Kapsel dieser kleinsten Drüsen ist fast immer gut zu unterscheiden; nur in einem einzigen Falle scheint die Kapsel vom Granulomgewebe durchwuchert zu sein. Das Bild dieser kleinen Drüsen ist dem Bilde der größeren ähnlich, nur werden, im Gegensatz zu den größeren Drüsen, in einzelnen Präparaten nekrotische Herdchen angetroffen, in denen aber noch einzelne Zellen und Kerne den Farbstoff gut aufnehmen. Von Verkäsung kann nicht die Rede sein. „Große" und Ringzellen werden in bedeutender Menge aufgefunden. In keinem der Präparate ist auch nur die geringste Andeutung von Tuberkulose vorhanden.

Eine tracheo-bronchiale Drüse: In dieser Drüse, die makroskopisch einen gelben, nekrotischen Herd zeigte, befindet sich inmitten von Granulomgewebe eine große, gelblich gefärbte, aber nicht amorphe Stelle, in der noch undeutlich der Verlauf kollagener Fasern und deutlich einzelne, gut gefärbte Kerne zu erkennen sind. Verkäsung kann mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden. Auch sind nirgends Tuberkel- oder Langhanssche Riesenzellen aufzufinden. Die sich rotfärbenden, kollagenen Fasern in der Umgebung dieses Herdes gehen allmählich in das sich gelbfärbende, absterbende Gewebe über. Außerdem ist in der Drüse sowohl lymphoides als Granulomgewebe mit „großen" und Ringzellen vorhanden, ganz dem in den anderen Drüsen beschriebenen Gewebe ähnlich.

Retroperitoneale Drüsen. Die Kapsel der Drüsen ist an keiner Stelle durchwuchert. Es werden Drüsen zur Untersuchung gewählt von verschiedener Größe, unter anderem zwei kleine Drüsen von 3 × 2 und 6 × 3 mm. Alle Drüsen, auch die kleinsten, zeigen das oben beschriebene Bild des Granulomgewebes, aber wieder in verschiedenem Grade. So sind in den kleineren Drüsen die Lymph-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

follikel sehr gut abzugrenzen, während in den größeren die Granulomwucherung mehr in den Vordergrund tritt. Von Sklerose ist in den kleinsten Drüsen noch nichts zu bemerken; wohl aber in den größeren, aber auch da nur in geringer Menge und mehr in schmalen Zügen als in groben Bändern. Die Quantität der „großen" und Ringzellen ist auch wieder wechselnd, aber in allen Präparaten werden deren gefunden bis zur Größe von 18 × 12 μ und polymorphe von 26 μ mit 3—4 chromatinarmen Kernen. Weder Nekrosen noch tuberkulöse Veränderungen sind irgendwo zu entdecken.

Milz. Die Kapsel wurde in den Präparaten nicht durchwuchert gefunden. Die Trabekel sind überall deutlich zu verfolgen. Die Kapsel zeigt keinen glatten Verlauf, sondern Einziehungen und Buckel in Uebereinstimmung mit der schon bei makroskopischer Betrachtung konstatierten, nicht glatten Oberfläche. Die Einziehungen finden sich an Stellen, wo zellarmes Granulomgewebe mit der Tendenz zur Sklerose vorhanden ist; die Erhabenheiten, wo zellreiches Gewebe. Die Follikel sind im allgemeinen wenig mehr abzugrenzen, sondern vom Granulomgewebe durchwuchert. Dieses letzte besteht hauptsächlich aus fusiformen Zellen, meistens zugweise angeordnet, mit großen Zellen vermengt. Die intercelluläre Substanz tritt in den Hintergrund, wenn auch an einzelnen Stellen ein Uebergang in zellarmes Gewebe sich vorfindet. Die Bänder sind stellenweise ödematös und in schmäleren Zügen auseinander gedrängt. Ziemlich reichlich kommen große, meist mononukleäre Zellen vor (ca. 12 μ) mit großem, rundem Kerne, in geringer Zahl Ringzellen von größerer Dimension. In einem der Präparate sind ziemlich zerstreut liegende, polynukleäre Leukocyten vorhanden. (In allen Präparaten sind aber im allgemeinen polynukleäre Leukocyten nur in sehr geringer Zahl zu finden.) Nekrosen werden nirgendwo gefunden; auch von Tuberkulose war keine Spur.

Es sei noch erwähnt, daß eine Durchwucherung in einem Blutgefäße aufgefunden wurde, aus deutlich erkennbarem Granulomgewebe mit einzelnen „großen" Zellen bestehend.

Leber. Die Leber hat auf dem Durchschnitte eine mäßige Stauungszeichnung. Die Leberbälkchen sind in den Zentren der Acini ein wenig atrophisch zwischen den erweiterten und stark gefüllten Blutkapillaren. Die Leberzellen sind fettig infiltriert. Das interstitielle Gewebe zeigt hier und da eine kleinzellige Infiltration. In einzelnen Präparaten werden im periportalen Gewebe deutliche Granulomherdchen aufgefunden, deren Struktur mit dem schon mehrmals beschriebenen Bilde übereinstimmt. An einzelnen Stellen sieht man einige abgeschnürte Leberzellen im Granulomgewebe eingeschlossen.

Nieren. In den Nierenpräparaten wurde kein Granulomgewebe gefunden.

Lungen. Deutlich erkennbares Granulomgewebe ist nicht aufgefunden worden; von Tuberkulose keine Spur.

Knochenmark. Femur. In dem übrigens fettreichen Knochenmarke trifft man kleine Herdchen, hauptsächlich aus protoplasmareichen, in die Länge gezogenen Bindegewebszellen bestehend, die Kerne oft parallel angeordnet, wodurch eine bandförmige Anordnung erzeugt wird. Diese Zellen wechseln ab mit runden, ca 10 μ großen, meistens mononukleären Elementen, welche nicht immer gut zu unterscheiden sind von dem myeloischen Parenchyme. Die Herdchen sind bei schwacher Vergrößerung schon gut sichtbar, sind aber ziemlich selten und nicht in allen Präparaten aufzufinden. Auch sind in jenen Herdchen einzelne, 14—18 μ große Ringzellen mit 3—4 Kernen von den Megakaryocyten zu unterscheiden. Es werden weder Nekrosen noch tuberkulöse Veränderungen angetroffen.

Wirbel. Auch in den Wirbeln werden die gleichen Herde aufgefunden, aber diese sind von viel größerem Umfange als im Femur. Am meisten heben sich die langen Bindegewebszellen hervor, welche das faserige Bild erzeugen; sie sind mit „großen" und einzelnen Ringzellen vermischt. Auch hier wieder fehlt jede Andeutung von Nekrose und Tuberkulose.

Mit Methylgrünpyronin wurden mehrere große und kleine Halslymphdrüsen, die beschriebene tracheobronchiale Drüse, retroperitoneale Drüsen und Stückchen der Milz und des Knochenmarkes untersucht auf die Anwesenheit von Plasmazellen. Diese werden in wechselnder Quantität (in der tracheobronchialen Lymphdrüse und im Knochenmark nur sehr wenige), meistens zerstreut liegend, zuweilen in kleinen Anhäufungen aufgefunden. Eine spezielle Lokalisation anderen Zellelementen gegenüber fällt nicht in die Augen.

Weiter haben wir eine große Menge Schnittpräparate auf Bak-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

terien untersucht mit Methoden nach Gram (auch Muchsche Modifikation), Spronck (Hämateineisenlack — Anilinwassergentianaviolett — v. Gieson), Unna-Taenzer (Pranters Modifikation der Orceinmethode), Pappenheim (Methylgrünpyronin), Nicolle (Karbolthionin), Pfeiffer (verdünntes Karbolfuchsin), Lang (Karbolfuchsin-Karbolthionin) und Ziehl.

Nur in einem einzigen, nach Gram gefärbten Milzpräparate wurden einige, ca. 1,3 μ lange, 0,8 μ breite, an den Enden abgerundete Stäbchen aufgefunden, in deren Mitte sich eine sehr schmale, weniger intensiv als an den Polen gefärbte Stelle befindet. Sonst haben wir in keinem einzigen Präparate Bakterien gesehen, und wir wünschen ausdrücklich zu betonen, daß auch nirgendwo Tuberkelbacillen zu finden waren.

Es wird genügen, hier kurz hervorzuheben, daß der vorliegende Fall in ganz unkomplizierter Weise die von Sternberg beschriebenen histologischen Veränderungen auffinden ließ, ohne daß auch nur im geringsten Anhaltspunkte für Tuberkulose zu finden wären, was auch die sogleich zu besprechenden Tierimpfungen noch bestätigen werden.

Einen von dem histologischen auffallend abweichenden Befund wiesen die von der Milz angefertigten Strichpräparate auf, in denen an einzelnen Stellen zahlreiche Stäbchen aufgefunden wurden, welche völlig mit den von Fraenkel und Much gegebenen Beschreibungen der granulären Stäbchen übereinstimmen, die in der großen Mehrzahl der daraufhin untersuchten Fälle in dem charakteristischen Granulomgewebe gefunden wurden. In anderen Strichpräparaten wurden diese Stäbchen nur mit großer Mühe gefunden.

Sonstige Mikroorganismen fanden sich nicht vor.

Ebenso wie Fraenkel und Much und viele andere Untersucher haben auch wir versucht, durch Behandlung von Gewebsstücken mit Antiformin[1]) und daran schließende Sedimentierung die granulären Stäbchen aufzufinden. Dazu wurden Stückchen von Milz und von Drüsen mit 15 Proz. Antiformin behandelt und 2 × 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. In den Strichpräparaten, welche vom Sediment angefertigt wurden, konnten wir kurze, gram-positive, zum Teil granulierte Stäbchen und einzelne längere Stäbchen nachweisen. Auch konnten wir aus der Milz nach 2- bis 3-wöchiger Aufbewahrung in Formol und aus den Drüsen nach 5-wöchigem Aufenthalt in Formol durch Behandlung mit 12-proz. Antiformin (teils 2 Stunden bei Bruttemperatur, teils 24 Stunden bei Zimmertemperatur) und ca. 2-stündigem Zentrifugieren noch Granula und granuläre Stäbchen nachweisen.

Die

Tierexperimente

gaben kein positives, sondern nur ein negatives Resultat, insoweit keines der injizierten Meerschweinchen tuberkulös geworden ist.

Am 4. Juni wurden mit Milz- und Lymphdrüsenbrei 11 Meerschweinchen geimpft (teils intraperitoneal, teils subkutan am Hinterbeine), von diesen 3 mit Brei der schon mehrmals genannten tracheobronchialen Drüse. Diese 3 sind, resp. nach 11, 45 und 53 Tagen gestorben. Das zweite (Tod nach 45 Tagen) hatte einen Abszeß am injizierten Hinterbeine ohne nennenswerte Inguinaldrüsenschwellung; sonst keine Abweichungen. Der Eiter wurde untersucht; von Tuberkelbacillen keine Spur. Die beiden anderen zeigten keine Abweichungen. Von den

1) Fränkel, E., u. Much, H., Ueber die Hodgkinsche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa), insbesondere deren Aetiologie. (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67. 1910. p. 186.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

8 übrigen starben 7, resp. nach 12, 13, 22, 42, 49, 99 und 104 Tagen. Die beiden ersten, subkutan injiziert (Tod nach 12 und 13 Tagen) zeigten leichte Anschwellung der Inguinaldrüsen und der Retroperitonealdrüsen. Bei der Untersuchung einer dieser Drüsen wurden keine spezifischen Abweichungen gefunden. Das vierte von diesen (Tod nach 42 Tagen) hatte einen Abszeß an der subkutanen Injektionsstelle. Auch hier wurden keine Tuberkelbacillen aufgefunden. Sonst zeigte diese Sektion keine Abweichungen. Bei den anderen 4 Meerschweinchen wurden keine Abweichungen gefunden.

Mit Ausnahme eines Falles wurde von allen diesen gestorbenen Tieren das Blut, die Milz und das Peritoneum ausgestrichen und das Blut ausgesät, alles mit negativem Resultat.

Eines der am 4. Juni injizierten Meerschweinchen ist jetzt (nach 136 Tagen) noch am Leben.

Weiter wurden am 4. Juni mit Milz- und Lymphdrüsenbrei injiziert: 3 Mäuse subkutan, 1 Kaninchen intraperitoneal und ein Affe (Sphinx) subkutan am Rücken. Auch diese Tiere sind alle noch am Leben. Bei dem Affen konnten wir 2 Wochen post injectionem eine haselnußgroße, weiche, subkutane Schwellung fühlen, die weder mit der Haut noch mit der Unterlage verwachsen war. Fluktuation war nicht festzustellen. Die Oberfläche war leicht buckelig. Kleine Leistendrüsen waren beiderseits abzutasten. Nach 2 Monaten war von der genannten Schwellung nichts mehr zu bemerken.

Nach 4 Monaten sind in der rechten Leistengegend kleine, hagelkorngroße Drüsen zu palpieren, in der linken ein Paar gut voneinander abzugrenzender Drüsen, die größte von Kaffeebohnengröße; in der linken Achselhöhle ebenfalls eine kaffeebohnengroße Drüse; in der rechten einige hagelkorngroße.

Bei den Mäusen und dem Kaninchen wurde nichts Besonderes aufgefunden.

Resultat der Kulturversuche.

Um zum gewünschten Resultate zu kommen, haben wir ziemlich große Mengen von Milzpulpa auf Nährböden, in verschiedenen Kombinationen mit Pferdeserum, Ascitesflüssigkeit, Galle, Blut, humanes Serum, Hefedekokt, Nutrose, Zucker u. a. ausgestrichen. Alle diese Nährböden wurden sowohl in Brut- als in Zimmertemperatur gestellt. Um sehr viel Sauerstoffzutritt zu ermöglichen, wurden sehr kleine Mengen von verschiedenen der genannten flüssigen Nährböden in kleinen, schräg gestellten Flaschen, die mit Milzpulpa versehen waren, sowohl in Brut- als auch in Zimmertemperatur gestellt.

Nach 24 Stunden war schon auf dem Boden von Bordet (Blut-Glyzerin-Kartoffeldekokt-Agar) Wachstum bemerkbar, nach 2 × 24 Stunden schon sehr üppig. Auf den anderen Böden war erst nach 2 × 24 Stunden Wachstum wahrzunehmen.

Die Kultur des Bordet-Bodens war eine Reinkultur und bestand aus Stäbchen, die morphologisch mit den von Fraenkel und Much beschriebenen granulären Stäbchen vollkommen identisch waren.

Auf den anderen Nährböden zeigten sich in Reinkultur feine Stäbchen mit Polfärbung, in der Galle Coccobacillen.

Die 2 × 24 Stunden alte Bordet-Kultur wurde auf Loeffler-Serum übergetragen und ergab hauptsächlich kommaförmige Stäbchen mit äußerst üppigem Wachstum. Die große Vielgestaltigkeit des Mikroben veranlaßte uns, Herrn Dr. S. L. Schouten zu bitten, mit seiner Me-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

thode[1]) [2]) ein einziges Stäbchen zu isolieren; für seine liebenswürdige Bereitwilligkeit sagen wir ihm hier unseren besten Dank. In der auf dieser Weise erhaltenen Reinkultur wurde dieselbe Vielgestaltigkeit aufgefunden.

Beschreibung des gezüchteten Mikroorganismus.

Mikroskopisches Aussehen.

Wechselnd nach den Nährböden und dem Alter der Kulturen fanden sich die folgenden Formen vor:

Plumpe, kurze Stäbchen, 1 μ lang, $^3/_4$ μ breit. Einige so kurz, daß sie wie Coccobacillen von weniger als 1 μ Durchmesser aussehen (auf Loeffler-Serum in geringer Zahl; in 8 Wochen alten Kulturen auf Bordet-Boden fast ausschließlich; in einzelne Tage alten Kulturen auf Agar größtenteils).

Kleine, schlanke Stäbchen mit Polfärbung, $1^1/_2$—2 μ lang, ca. $^3/_4$ μ breit (auf allen Nährböden jeden Alters).

Stäbchen von 2—3 μ, mit polarer Körnchenfärbung oder mit mehreren Körnchen (diese bilden die übergroße Mehrzahl in älteren Kulturen auf Loeffler-Serum); kommaförmige Stäbchen, oft scheinbar zusammengesetzt aus zwei kürzeren Stäbchen, ca. $1^1/_2$ μ lang, $^1/_2$ μ breit (Bordet-Boden, Ascitesagar und Loeffler-Serum; in den ersten Ascitesagarkulturen länger und feiner als in den späteren).

Granuläre Stäbchen von verschiedener Größe; 5—7 μ lang, $^3/_4$—$1^1/_2$ μ breit. Diese größte Breite gehört zu einer stacheligen Form, die wir auf dem Bordet-Boden auffanden. Diese Stäbchen sind in der Mitte breiter und an den Enden spitz ausgezogen; die Breite wird oft verursacht durch unregelmäßig angeordnete und vorspringende Granula. In älteren Kulturen einige Riesenformen, die aber ganz die Zeichnung behalten haben, d. h. einen deutlichen Körper, in dem die Granula liegen.

Hier und da wurden auf verschiedenen Nährböden Verzweigungen gesehen (Bordet-Boden flüssig und fest, Loeffler-Serum und Saccharose-Nutrose).

Körnerreihen: Nur Körner, angeordnet wie in den granulären Stäbchen, aber ohne sichtbaren Zellkörper. Die Körner liegen nicht immer regelmäßig angeordnet, aber oft mit dem längsten Diameter in verschiedenen Richtungen der Körnerreihelängsachse gegenüber.

Involutionsformen: Verdickungen und Anschwellungen an den Enden der Stäbchen (auf alten Nährböden) und Kugelformen bis 2 μ.

Eigenbewegung fehlt.

Färbbarkeit: Mit den gebräuchlichen Farbstoffen für Bakterien färbt der Mikrobe sich gut. Nach Gram färben die kleinen Stäbchen mit Polkörnchen sich abwechselnd positiv oder negativ, je nach dem Nährboden; die Kommaformen stets positiv; von den granulären Stäbchen die Körper negativ, die Granula positiv. Mit der Muchschen Modifikation der Gramschen Methode erhält man keine besseren Resultate als mit der Gram-Färbung.

Säurefestigkeit nach Ziehl fehlt.

Sauerstoffbedürfnis: Der Mikrob ist fakultativ anaërob,

1) Schouten, S. L., Reinkulturen aus einer unter dem Mikroskop isolierten Zelle. (Zeitschr. f. wiss. Mikr. Bd. 22. 1905.)

2) Schouten, S. L., Reinculturen uit een onder het microscope geïsoleerde cel. (Kon. Ak. v. Wetensch. Verslag v. d. gewone Vergad. der wis- en nat. afd. 24 Dec. 1910. 1911.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wächst aber viel besser bei Sauerstoffzutritt. In tiefen Stichkulturen, bedeckt mit Agar, und in Wasserstoffatmosphäre schlechteres Wachstum.

Ansprüche an die Temperatur.

Das Optimum liegt um und bei 32° C.

Die höchste Temperatur, bei der noch einiges Wachstum besteht, ist 39° C. Bei 40° C hört jedes Wachstum auf.

Die niedrigste Temperatur, bei der noch ein geringes Wachstum vorkommt, liegt zwischen 10° und 8° C; bei 5° C hört jedes Wachstum auf.

Ansprüche an die Reaktion der Nährböden.

Die alkalische Reaktion wird bevorzugt.

Wenn man zu 10 ccm Hefedekoktbouillon āā $^1/_{10}$—$^{10}/_{10}$ ccm normaler Essigsäure oder normalen Natriumkarbonats hinzufügt, und auch Röhrchen mit 1—10 ccm normaler Essigsäure oder Na_2CO_3 mit Hefedekoktbouillon bis zu 10 ccm anfüllt und diese Röhrchen besät, sieht man, daß bei saurer Reaktion das Wachstum in $^1/_{10}$ ccm am üppigsten ist, aber auch noch Wachstum besteht in 5 ccm normaler Essigsäure, obwohl in abnehmendem Maße. Bei alkalischer Reaktion findet sich in den Röhrchen mit $^1/_{10}$—5 ccm normalem Na_2CO_3 sehr üppiges Wachstum, in den Röhrchen mit 6—10 ccm zwar ein geringeres, aber dennoch gutes Wachstum.

Wachstum.

Gelatinestichkultur: Nicht verflüssigend; im Stichkanal geringes Wachstum, fadenförmig, nach der Tiefe hin sich allmählich verschmälernd.

—strichkultur: Gleichmäßig wachsend in mäßiger Quantität.

—plattenkultur (nach 24 Stunden): Aufliegende Kolonieen, grau (später graugelb bis ockergelb), rund, glattrandig, homogen, ohne Zeichnung, tropfenförmig, mattglänzend. Später werden die Kolonieen fein punktiert und der Rand fein gezähnt.

Agarstichkultur: Im Stichkanal geringes Wachstum, fadenförmig, rauh, nach der Tiefe hin sich allmählich verschmälernd.

—strichkultur: Gleichmäßig wachsend in bedeutender Quantität.

—plattenkultur (nach 24 Stunden): Aufliegende Kolonieen gelblich, rund, glattrandig, leicht punktiert, am Rande feiner als in der Mitte, wo sich ein dunkler Punkt befindet; tropfenartig fettglänzend, Kondenswasser getrübt, keine Häutchenbildung.

Ascitesagarplattenkultur: Langsames, geringes Wachstum; aufliegende Kolonien, fein punktiert, später hier und da gröbere Körnung, besonders am Rande, wodurch der zuvor glatte Rand ein fein gegelapptes Aussehen erhält; grün fluoreszierend. Junge Kolonieen tropfenförmig, fettglänzend, Kondenswasser wie Agar.

Bouillonkultur: Langsames Wachstum, getrübt, mit Bodensatz, der sich beim Schütteln zu einer schleimigen Säule erhebt und sich homogen verteilen läßt. Keine Häutchenbildung, wohl aber auf Bouillon, die gemischt ist mit Pferdeserum, Hefedekokt oder Ascitesflüssigkeit.

Loeffler-Serumstrichkultur: Sehr stark wachsend in 24 Stunden, gleichmäßig stark schleimig.

—Plattenkultur (24 Stunden): Aufliegende Kolonieen intensiv kanariengelb, später teilweise bräunlichrot, rund, glattrandig,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

homogen fein punktiert, tropfenförmig, feuchtglänzend; Kondenswasser sehr getrübt, keine Häutchenbildung.

Milch wird nicht koaguliert, mit der Zeit aber rötlich gefärbt.

Glyzerinkartoffelkultur: Schlecht wachsend, wenig sichtbar, hellgelb, mattglänzend.

Blut-Glyzerin-Kartoffeldekokt-Agarstrichkultur: Sehr starkes Wachstum in 24 Stunden; die zuerst aus dem Material hervorgekommene Kultur war grünlich, später mehr braun bis braunschwarz, schokoladenfarbig; aufliegende Kolonieen stark schleimig, schnell zusammenfließend, glänzend; Kondenswasser getrübt.

Sporenbildung war nicht zu konstatieren.

Lebensdauer. Nach 18 Wochen sind die Kulturen noch nicht abgestorben.

Widerstandsfähigkeit gegen:

Austrocknen: Flüssige Kulturen, die nach Austrocknung noch 11 Wochen bei Zimmertemperatur aufgehoben wurden, waren noch lebensfähig.

Hitze. Bei 60° C werden die Kulturen in einer halben Stunde abgetötet, bei 80° C in 5 Minuten.

Kälte: Bei —60° C werden die Kulturen in 4 Stunden nicht abgetötet.

Licht: Diffuses Tageslicht tötet nicht und veranlaßt sogar keinen Unterschied im Wachstum gegenüber den vor dem Lichte geschützten Partien.

Antiformin: Die gebräuchliche Behandlung mit Antiformin tötet sie.

Chemische Leistungen.

Keine Gasbildung in Bouillon mit Glykose oder Laktose, auch nicht in Nutrose mit Saccharose.

Säurebildung in Nutrose mit Glykose, Saccharose, Maltose oder Mannit.

Alkalibildung fand sich vor in Hefedekoktbouillon. Nach fünf Wochen war 1 ccm $^5/_{10}$ normaler Essigsäure auf 9 ccm Hefedekoktbouillon noch gerade neutralisiert.

Dieses wurde festgestellt in der nämlichen Weise, wie die Ansprüche an die Reaktion der Nährböden.

H_2S wurde nicht gebildet (Gelatine + Eisenoxydnatronlösung).

Indol wurde ebenfalls nicht gebildet (rote Cholerareaktion und Ehrlichsche Indolreaktion).

Nitrit wurde aus Nitrat nicht gebildet (JK-Stärkelösung + H_2SO_4).

Diastatisches Ferment fehlt. (Kultur + Stärke — Fehlingsche Reaktion.)

Farbstoffbildung.

Kanariengelb, hauptsächlich auf Loeffler-Serum, in geringerem Grade auf den anderen festen Böden (ausgenommen auf dem Bordet-Boden); auch in den flüssigen Nährmedien.

Schmutziggrün: Die ersten Kulturen auf dem Bordet-Boden.

Schokoladenartige Farbe auf dem Bordet-Boden.

Geringe Fluoreszenz auf Ascitesagar.

Bräunliches Rot in allen älteren Kulturen, ausgenommen auf Ascitesagar.

Giftige Stoffe konnten nicht nachgewiesen werden. Mit der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

obenstehenden Flüssigkeit von zentrifugierten, durch tri-Kresol abgetöteten Hefedekoktkulturen, die mit Häutchenbildung gewachsen waren, wurden Tierexperimente angestellt, um giftige Stoffe nachzuweisen, aber bisher ohne Erfolg.

Tierpathogenität.

Die Untersuchungen auf Tierpathogenität sind noch nicht abgeschlossen. Wir injizierten am 6. Juni mit der ursprünglichen, 48 Stunden alten Bordet-Kultur einen Hund (subkutan), ein Kaninchen intravenös und intraperitoneal, ein anderes subkutan an der Ohrwurzel und 4 Hühner subkutan unter die Brusthaut.

Am 7. Juni mit 12 Stunden alter Bordet-Kultur nach einmaligem Uebersäen 8 Meerschweinchen teilweise subkutan, teilweise intraperitoneal.

Weiter wurden 24 Stunden alte Loeffler-Serumkulturen injiziert: 2 Meerschweinchen subkutan unter die Brusthaut, 3 weiße Mäuse, 4 weiße Ratten und 2 Schweine; am 15. 2 Ziegen, am 29. Juni 2 Rhesus-Affen. Alle diese Tiere sind jetzt nach 134, 133, 125, resp. 111 Tagen noch am Leben und in voller Gesundheit, mit Ausnahme von:

1. Einem Huhn, das nach 108 Tagen, stark abgemagert, starb. Die Sektion ergab nichts besonderes.

2. 9 Meerschweinchen, über die wir sogleich ausführlich sprechen werden.

3. 2 Mäuse, von denen die eine nach 2, die andere nach 21 Tagen starb. Die Sektion ergab nichts Besonderes. In den Strichpräparaten des Blutes und der Milz der zuerst verstorbenen Maus sehr viele granuläre Stäbchen; Kulturversuche ergaben Stäbchen vom degenerierten Typus.

Bei der zweiten Maus fielen die Kulturversuche negativ aus.

Von den 8 am 7. Juni mit $^1/_4$ Röhrchen 12-stündiger Bordet-Kultur injizierten Meerschweinchen sind 7 gestorben, resp. nach 8, 8, 8, 9, 10, 10 und 101 Tagen, während eines noch jetzt, nach 133 Tagen, am Leben ist. Die Sektion der gestorbenen Tiere ergab nichts Besonderes. Die Strichpräparate von Blut und Peritoneum zeigten nur in einem Falle granuläre und degenerierte Stäbchen; die Kulturversuche ergaben nichts. Die beiden am 12. Juni mit $^1/_2$ Röhrchen 24-stündiger Loeffler-Serumkultur unter die Brusthaut injizierten Meerschweinchen starben nach 5 Tagen. Die Sektion und Strichpräparate ergaben nichts Besonderes, die Kulturversuche fielen negativ aus. Diese beiden Befunde veranlaßten uns, systematisch zu untersuchen, ob die Quantität der injizierten Kulturen in irgendeinem Verhältnisse zu der Zeit stände, die zwischen der Injektion und dem Tode des injizierten Tieres verläuft. Hierzu wurden am 28. Juni 18 Meerschweinchen injiziert, und zwar jedesmal 3 mit resp. 1, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ und $^1/_{32}$ Röhrchen 24-stündiger Loeffler-Serumkultur pro Tier. Es sind von diesen Versuchstieren 11 gestorben, während jetzt nach 112 Tagen noch 7 am Leben sind. Die Resultate dieses Versuches zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Quantität der Dosis und der Zeit, die verläuft zwischen der Injektion und dem Tode des injizierten Tieres.

Der hier beschriebene Mikroorganismus gehört unseres Erachtens zu dem Genus Corynebacterium, und zwar auf Grund von:

1. seiner septierten Struktur,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. seiner oft eigenartigen Form mit spitz ausgezogenen oder keulig angeschwollenen Enden,

3. seiner Neigung zu echter Verzweigung,

4. seiner guten Färbbarkeit mit den gewöhnlichen Bakterienfärbemitteln, aber Fehlen der Säurefestigkeit nach Ziehl.

Wir hatten Gelegenheit, einen zweiten Fall zu untersuchen, indem uns am 21. Juni eine Halsdrüse des 21-jährigen Patienten S. zur mikroskopischen Diagnose zugeschickt wurde, bei welcher Gelegenheit es uns gelungen ist, das oben beschriebene Corynebacterium auch aus diesem Materiale zu züchten.

Es folgen hier Krankengeschichte, histologischer Befund, Tier- und Kulturversuche.

Krankengeschichte.

(Interne Klinik: Prof. Talma.)

Hieraus entnehmen wir folgendes:

Nicolaas S., 20 Jahre, Maler, aufgenommen 29. Mai 1912.

Anamnese: Vor 3 Wochen hat S. angefangen über Ermüdung zu klagen; die Arbeit fiel ihm schwer; er lokalisiert die Ermüdung in die Beine. Vorher ist der Patient nie krank gewesen, keine Kopfschmerzen, weder Schwindel noch Herzklopfen. Der Appetit ist gut. Defäkation meistens 2mal täglich, Urinlassen normal, kein Husten. Vater, Mutter und Geschwister gesund. Ein Brüderchen hat eine Meningitis überstanden.

30. Mai. Blutuntersuchung: S. G. 1040. Hämoglobingehalt 35 Proz.; rote Blutkörperchen 3 120 000, weiße 13 000. Eine einzelne Birnform, übrigens keine Poikilocytose noch Anisocytose.

3. Juni. Gewicht 37,5 kg.

6. Juni. Pirquet negativ. Blut: S. G. 1039. Hämoglobingehalt 45 Proz. Weiße Blutkörperchen 15 000.

7. Juni Pirquet bleibt negativ.

8. Juni. Status praesens: Patient sieht anämisch aus, Panniculus sehr dünn, Muskeln atrophisch.

Lymphdrüsenschwellung in der linken Leistengegend, weniger in der rechten; in der rechten Achsel, sehr viele über der linken Klavikel. Temperatur jeden Tag erhöht bis 38, 38,7° C. Puls regelmäßig, äqual, weich, frequent; Recurrens anwesend.

Respiration hauptsächlich thorakal.

Pupillen weit, reagieren auf Licht.

Leichter Exophthalmus, links mehr als rechts. Die Zunge ist feucht, bleich, etwas belegt, und wird ohne Deviation vorgestreckt.

Thorax: Leichte Deformation, oben abgeplattet, unten weiter.

Die linke Lunge reicht über die Klavikel hinaus, in der Axillarlinie bis zum Oberrand der 8. Rippe. Unter der linken Klavikel gedämpft. Die rechte Lunge reicht oben bis zur Klavikel, in der Papillarlinie bis zum Unterrande der 5. Rippe, in der Axillarlinie bis zum Unterrande der 7. Rippe. Das Sternum ist gedämpft, oben am stärksten.

Auskultation: Ueber beiden Pulmones ein wenig verschärftes In- und Exspirium, hinten keine Abweichungen.

Herzdämpfung: Nach oben bis zur 3. Rippe, nach links Papillarlinie, nach rechts bis zur rechten Sternallinie. Spitzenstoß im 5. Interkostalraum. Bei Auskultation überall ein systolisches Geräusch, besonders an der Spitze.

Abdomen aufgetrieben, besonders in der Lebergegend. Bei Palpation ziemlich feste Resistenz. Leber: Bei Perkussion mehr als 2 cm über dem Umbilicus, mehr als 8 cm unter dem langen Processus Xyphoideus; in der Papillarlinie mehr als 6 cm unter dem Rippenbogen. Palpation unmöglich durch starke Spannung.

Milz steht 6 cm unter dem Rippenbogen, ist palpabel trotz der Spannung.

Kein Ascites noch abnorme Venenbildung.

10. Juni. Gewicht 38 kg.

11. Juni. Blutbefund: Rote Blutkörperchen 2 900 000.

Poikilocytose, Anisocytose, Polychromatophilie, W. 16 200. Polymorphkernige Leukocyten: basophile 1 Proz., neutrophile 70 Proz., eosinophile 2 Proz.; Lymphocyten: gekörnte 10 Proz., große 12 Proz., Myelocyten 5 Proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diagnose: Infektionskrankheit mit Reizung des lymphatischen Apparates und des Knochenmarkes, wodurch abnorme Zellen ins Blut geraten. Hieraus wird eine gemischte Leukämie diagnostiziert.

Die Faeces werden kontrolliert, um herauszufinden, ob die Infektion vom Tractus intestinalis ausgeht.

Therapie: Röntgenbestrahlung.

14. Juni. In den Faeces werden Eier von Ascariden und Trichocephalus dispar aufgefunden.

17. Juni. Gewicht 38,1 kg.

20. Juni. Blutbefund: S. G. 1039,5; rote Blutkörperchen 3 488 000; weiße 17 600.

Nach Verabreichung von Anthelminticis sind 4 Ascariden abgegangen.

21. Juni. In der Chirurgischen Klinik wird zur Diagnose eine Drüse exstirpiert.

22. Juni. Die Nachtrapporte geben seit der Aufnahme bis jetzt an, daß Patient morgens erheblich transpiriert.

24. Juni. Gewicht 37,6 kg. Schmerzen in den Lenden und dem rechten Beine; Bauchschmerzen.

27. Juni. Blutbefund: S. G. 1040. Hämoglobingehalt 41 Proz. Rote Blutkörperchen 2 720 000; weiße 18 700.

1. Juli. Gewicht 37,5 kg.

4. Juli. Blutbefund: S. G. 1039. Hämoglobingehalt 36 Proz. Rote Blutkörperchen 2 528 000; weiße 19 800.

8. Juli. Gewicht 37,1 kg.

11. Juli. Blutbefund: S. G. 1043. Hämoglobingehalt 40 Proz. Rote Blutkörperchen 3 304 000; weiße 18 600.

13. Juli. Patient wird in das Städtische Krankenhaus (Direktor Dr. Bosscha) übergeführt.

Bei dem Feststellen des Status wurde außer den am 29. Mai gefundenen Abweichungen konstatiert:

Temperatur 37,5, Puls ziemlich schwach.

Pulmones: Bei Auskultation Pfeifen über dem ganzen Thorax, überall von gleicher Intensität, also wohl abhängig von den großen Luftwegen (Stridor?). Links hinten deutliches Reiben. Die Milz ragt bei Perkussion und Palpation bis zu den Spinae iliac. ant. sup. Die Grenze scheint nach rechts bis zur Parasternallinie zu reichen.

Leber: Untergrenze ein wenig unter dem Rippenbogen hervorragend.

Lenden sind sehr schmerzhaft, Patient kann nicht aufrecht sitzen.

20. Juli. Blutbefund: Hämoglobingehalt 37 Proz. Anisocytose, Poikilocytose. Keine abnormen Leukocyten.

1.—15. August. Temperatur abnehmend. Patient fühlt sich besser. Anämie bedeutend. Therapie: Liquor Fowleri.

14. September. Schmerzen in der linken Seite, besonders beim Bewegen und Husten. Bei Untersuchung der Pulmones zwischen den Axillarlinien links leises inspiratorisches Reiben zu hören. Beginnende Herpesbläschen, gerade bis zur Medianlinie.

15. September. Herpes Zoster in voller Entwickelung.

17. September. Herpes Zosterschmerzen beinahe verschwunden.

18. September. Patient kehrt zur Internen Klinik zurück.

19. September. Status generalis regressiv.

Temperatur normal; Puls klein, regelmäßig, äqual; Respiration keine Besonderheiten.

Thorax: Dämpfung auf dem Sternum ist verschwunden; nur noch unter dem Ansatze der vierten Rippe vorhanden.

Pulmones: Bei Auskultation Stenosegeräusch rechts, links nichts Besonderes.

Milz 6 cm unter dem Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie.

Leber 7 cm unter dem Processus xyphoides, 5 cm über dem Umbilicus, verschwindet in der hinteren Axillarlinie unter den Rippenbogen.

20. September. Blutbefund: S. G. 1044, Hämoglobingehalt 40 Proz., rote Blutkörperchen 3 000 000, weiße 9 200.

24. September. Chronische Rhinitis. Einige Herpesbläschen haben einen purulenten Inhalt. Temperatur: Abends bis 39,1. Patient fühlt sich bei der Temperaturerhöhung nicht kränker, ist nicht kalt, hat keinen Schüttelfrost.

11. Oktober. Blutbefund: S. G. 1038; Hämoglobingehalt 40 Proz.; rote Blutkörperchen 2 935 000, weiße 38 000.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Lymphdrüsen sind in den letzten 14 Tagen viel größer geworden, fühlen sich fest an, aber sind nicht mit der Umgebung verwachsen.

Seit 25. September ist die Temperatur angestiegen.

Beschreibung der uns am 21. Juni zugeschickten Halslymphdrüse:

Diese ist von Mandelgröße; die Oberfläche ist leicht buckelig, die Konsistenz fest; auf dem Durchschnitt ist die Drüse homogen und feucht glänzend.

Mikroskopische Untersuchung (Eisenhämatoxylin—v. Gieson). Die Kapsel ist nicht durchwuchert. Die gewöhnliche Lymphdrüsenstruktur nicht mehr vorhanden; zwar sind zerstreut noch lymphoide Partien erhalten, aber gut umschriebene Follikel finden sich nicht mehr. Durch die ganze Drüse findet man eine Wucherung von protoplasmareichen Bindegewebszellen, die mehr oder weniger bündelweise angeordnet und mit den lymphoiden Elementen untermischt sind. Intercelluläre Substanz im allgemeinen noch wenig gebildet. An einzelnen Stellen findet man Sklerose, aber der zellarmen Partien sind nur wenige. Außerdem wird in den Fibroblastbündeln, und zwar in geringerem Grade, in den Rändern des lymphoiden Gewebes eine ziemlich große Zahl großer Zellen (10—16—22 μ) mit einem bis 5 Kernen, oft als Ringzellen, gefunden. Meistens sind die Kerne dunkel gefärbt, dann wieder blaß und blasig. Nekrosen werden nicht gefunden, ebensowenig Verkäsung oder Langhansschen Riesenzellen, oder sonst eine Andeutung von Tuberkulose.

Mit Methylgrünpyronin wurden Plasmazellen in den verschiedenen Präparaten in verschiedener Zahl aufgefunden.

In den Schnitten konnten mit der Gram-Färbung keine Bakterien nachgewiesen werden, und die nach Ziehl gefärbten Präparate ließen keine Tuberkelbacillen auffinden.

Auch wurde noch in von der Drüse angefertigten Strichpräparaten nach Bakterien gefahndet, doch erst nach mühsamem Suchen konnten wir einige wenige granuläre Stäbchen nachweisen.

In derselben Weise wie im Falle v. d. St. haben wir auch hier durch Behandlung von Drüsenstückchen mit Antiformin im Sedimente Granula und granuläre Stäbchen aufgefunden.

Tierexperimente.

Mit Drüsenbrei wurden 4 Meerschweinchen injiziert, 2 intraperitoneal, 2 subkutan. Ein subkutan injiziertes Meerschweinchen ist nach 47 Tagen gestorben. Die Sektion ergab weder Tuberkulose noch andere Abweichungen; das Gewicht hatte abgenommen von 410 auf 280 g. Die anderen sind nach 119 Tagen noch am Leben. Die Strichpräparate aus Herz, Milz und Peritoneum zeigten keine Bakterien; Kulturversuche aus dem Blute fielen negativ aus.

Kulturversuche.

Von der Drüse wurden Stückchen, teils mit dem Messer ausgeschnitten und abgekrazt, teils in einem sterilen Mörser zerquetscht, ausgestrichen auf Glyzerinkartoffel, Bordet-Boden, Hefeagar, Loeffler-Serum und Bouillon. Nach 24 Stunden war makroskopisch kein Wachstum zu sehen; dennoch haben wir mit einzelnen Gewebsstückchen, die auf den Nährböden verweilt hatten, Strichpräparate gemacht. Dabei fanden wir auf dem Loeffler-Serum kleine Anhäufungen granulärer Stäbchen und zwischen den Zellen gramnegative, kürzere Stäbchen.

Nach 12 Tagen fanden wir kürzere und längere Stäbchen auf dem festen Bordet-Boden; auf dem Glyzerinkartoffelboden gramnegative Körnerreihen; auf dem Hefeagar unregelmäßige Granula. In Bouillon konnten wir erst nach 6 Wochen grampositive, kleine Stäbchen und granuläre Stäbchen auffinden. Zu makroskopisch sichtbaren Kulturen ist es auf allen diesen Böden jedoch nicht gekommen, mit Ausnahme des Loeffler-Serums, auf dem nach 3 Wochen eine intensiv gelbgefärbte Kultur sichtbar war, die nach 6 Wochen die beschriebene, braun-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

rote Farbe zeigte. Mikroskopisch bestand sie aus kleinen, grampositiven Stäbchen, den beschriebenen Kommaformen am meisten ähnlich. Bei weiterem Züchten sind diese Stäbchen zu längeren ausgewachsen, und haben auch die beschriebene granuläre Form angenommen, so daß sie in nichts von dem im Falle v. d. St. gezüchteten Corynebakterium abweichen.

Wir haben also in zwei nicht mit Tuberkulose komplizierten Fällen aus dem granulomkranken Gewebe das gleiche Bakterium auffinden und züchten können.

Ist dieses Corynebacterium mit den Fraenkel-Muchschen Stäbchen identisch?

Diese Frage meinen wir mit vollkommener Sicherheit bejahen zu können.

Fraenkel und Much geben als Kennzeichen an die eigenartige Morphologie, die Färbbarkeit und die Antiforminfestigkeit.

Die morphologische Beschreibung ihrer Stäbchen stimmt ganz überein mit der Morphologie unseres Bakteriums, und zwar sowohl in bezug auf die Strichpräparate als auf die Präparate der Kulturen.

Die Färbungen nach Ziehl und Gram sind für beide identisch.

Ebenso wie Fraenkel und Much nach Antiforminbehandlung und Zentrifugierung im Sedimente die Stäbchen haben nachweisen können, ist auch uns dies gelungen, sowohl aus der Milz und den Drüsen v. d. St., wie aus der Drüse S.

Die Antiforminfestigkeit ist aber nur eine geringe. Wir haben nämlich mit unserer Kultur diesbezüglich folgende Versuche angestellt: 24-stündige Kulturen vom Bordet-Boden und ebenso alte Kulturen vom Loeffler-Serum wurden mit 15-, resp. 12-proz. Antiformin behandelt, teils 24 Stunden bei Zimmertemperatur, teils 2 Stunden bei Bruttemperatur, und bis 2 Stunden zentrifugiert. Jedesmal stellte sich dabei heraus, daß nur ein sehr geringer Teil der Bakterienmasse erhalten geblieben war. Eine mit physiologischem Wasser behandelte Kontrollkultur ergab wenigstens das 10-fache. Außerdem war ein großer Teil des Antiforminsedimentes mehr oder weniger amorph.

Kontrollversuche mit Tuberkelbacillen in genau derselben Weise, ergaben, daß von den Tuberkelbacillen nur ein sehr geringer Teil durch die Antiforminbehandlung verschwindet, während Kontrollversuche mit Staphylokokkenkulturen ergaben, daß von den Staphylokokken im Sedimente noch einige aufzufinden sind.

Wir glauben daher, daß die im Antiforminsedimente von Gewebsteilen aufgefundenen Stäbchen nur ein Teil der dagewesenen sind. Wenn es also nicht wunder nehmen kann, daß Fraenkel und Much von antiforminfesten Stäbchen reden, so glauben wir doch, daß auch sie dieses Kriterium als ein nur relatives auffassen werden.

Kulturversuche mit dem Sedimente des mit Antiformin behandelten Corynebacteriums fielen negativ aus. Es ist also sehr empfehlenswert, die Kulturversuche ohne vorausgeschicktes Antiforminverfahren anzustellen!

Außerdem möchten wir den Rat geben, bei späteren Forschungen eine große Menge von Strichpräparaten anzufertigen; hat doch diese Methode uns bessere Resultate gegeben, als die Untersuchung von Schnittpräparaten und Antiforminsedimenten.

Andere Untersucher haben ebenfalls, auch wenn sie mit Antiforminbehandlung granulierte Stäbchen gefunden haben, nicht angegeben, daß

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:55 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sie zu gleicher Zeit dieselben in Schnittpräparaten haben auffinden können. Fraenkel und Much haben zwar in einzelnen Schnitten Stäbchen gefunden, aber in den Fällen war auch Tuberkulose im Organismus vorhanden, so daß möglicherweise hier die Muchsche Form der Tuberkelbacillen aufgefunden wurde.

Auch de Josselin de Jong hat in histologischen Präparaten nie Stäbchen, sondern nur Körnerreihen gesehen.

Warum die Mikroorganismen sich in den histologischen Präparaten so schwierig auffinden lassen, ist uns einstweilen unklar.

Wir kommen jetzt zur Frage: Darf dieses Corynebacterium als das ätiologische Moment des malignen Granuloms gedeutet werden? Um diese Frage zur Lösung zu bringen, haben wir noch Versuche angestellt, um in dem Serum des Patienten S. und dem Serum eines Patienten t. W.[1]), der, wie die histologische Untersuchung einer Drüse auswies, ebenfalls an malignem Granulom erkrankt ist, mittels der Komplementbindungsmethode Antistoffe nachzuweisen. Dies ist uns aber bisher noch nicht gelungen. Auch durch Agglutinations- und angestellte kutane Reaktionsversuche (in Analogie des Pirquetschen Verfahrens für Tuberkulose) haben wir keine festen Anhaltspunkte bekommen. Wenn auch dieser negative Ausfall uns keine Stütze für die Auffassung eines ätiologischen Wertes dieses Corynebacteriums gibt, kann er doch nicht als Gegenargument verwertet werden.

Dasselbe gilt von den Tierversuchen. Erstens sind diese noch nicht abgeschlossen, und zweitens haben wir bei weitem nicht das Tiermaterial erschöpft, zumal haben wir nicht mit anthropoiden Affen experimentieren können. Wenn auch die Kochsche Forderung, daß man zum ätiologischen Beweis die Krankheit experimentell muß hervorrufen können, eine sehr gerechtfertigte ist, so darf sie doch nicht einschließen, daß die experimentelle Erzeugung bei einer anderen Species als der erkrankten gelingen muß.

Zu der zweiten Forderung der Kochschen Trias sei bemerkt, daß wir zwar glauben, auf Grund der in der Literatur mitgeteilten Fälle, daß es in allen Fällen möglich sein wird, dieses Corynebacterium aufzufinden, doch einstweilen weitere Untersuchungen abwarten müssen.

Die dritte Forderung, das ätiologische Agens dürfe nie im gesunden Organismus vorkommen, ist wohl nicht mehr als berechtigt zu betrachten.

Wenn wir auch das Recht, von einem Corynebacterium granulomatis maligni zu sprechen, einstweilen nicht beanspruchen wollen, scheint es doch wenigstens sehr merkwürdig, daß in so vielen Fällen das gleiche Bakterium aufzufinden ist, und die Möglichkeit seiner ätiologischen Bedeutung ist wohl nicht von der Hand zu weisen; ist es doch nicht wahrscheinlich, daß das beschriebene Corynebacterium nur als ein zufälliger Befund zu betrachten ist.

Wir glauben also, gestützt auf die oben beschriebenen Befunde, einer sonstigen und speziell einer tuberkulösen Aetiologie nicht beistimmen zu können.

Oktober 1912.

Erklärung zu den Photogrammen.

Fig. 1. Strichpräparat von der Milz v. d. St. Gram-Färbung.
Fig. 2. Strichpräparat von der Milz v. d. St. Muchsche Modifikation.

1) Durch äußere Umstände konnten wir von diesem Falle keine Drüse zur bakteriologischen Untersuchung erhalten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

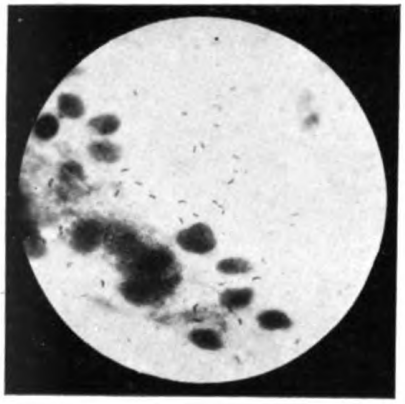


Fig. 1.

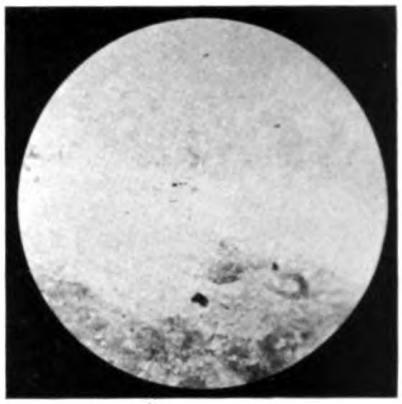


Fig. 2.

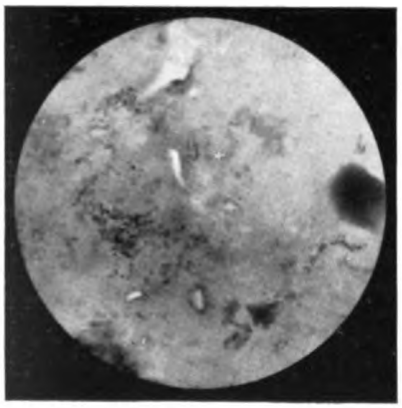


Fig. 3.

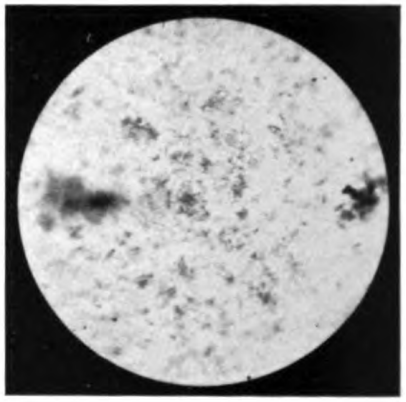


Fig. 4.

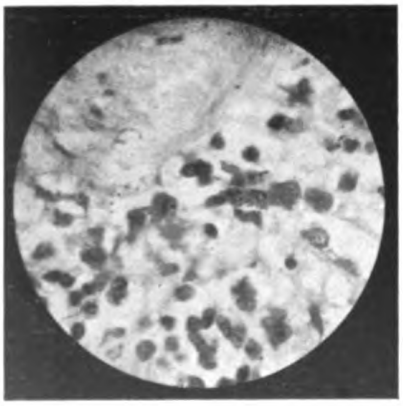


Fig. 5.

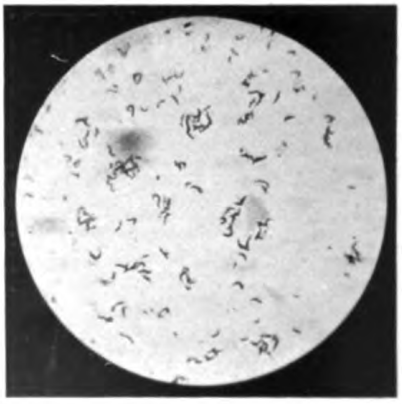


Fig. 6.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Fig. 7.

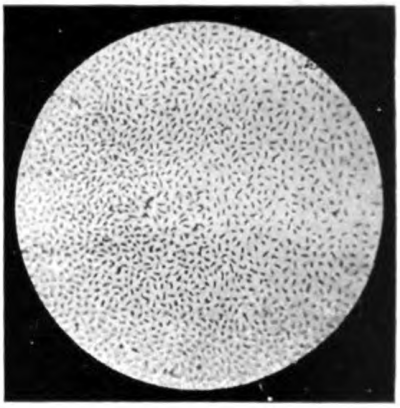


Fig. 8.

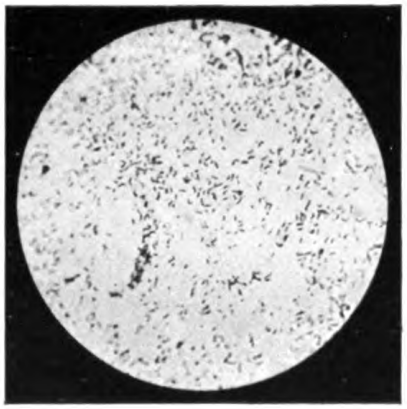


Fig. 9.

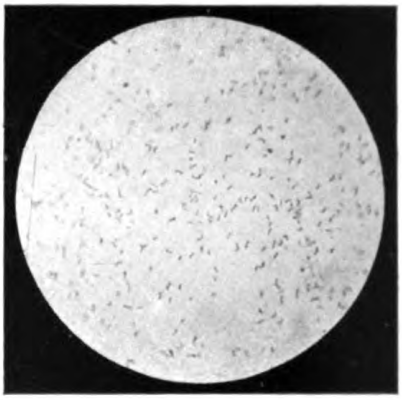


Fig. 10.

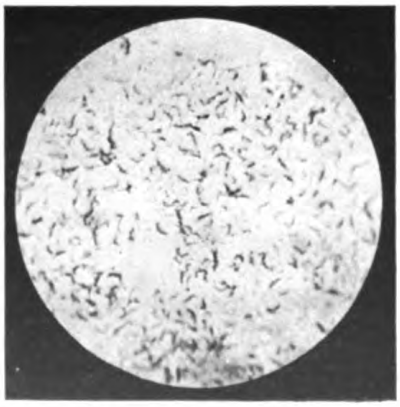


Fig. 11.

Fig. 12.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

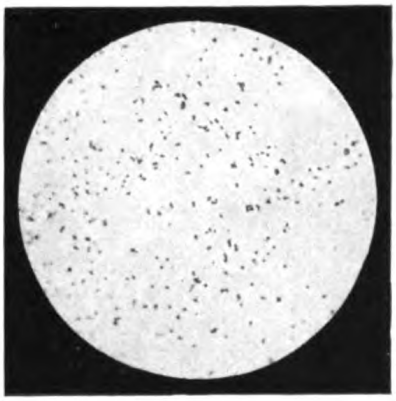


Fig. 13.

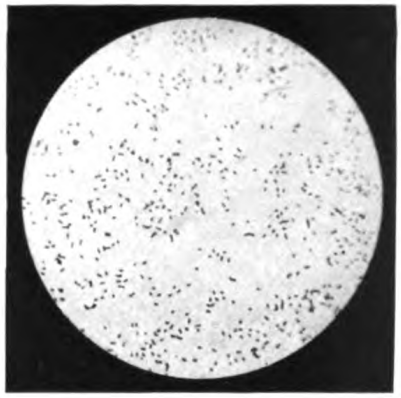


Fig. 14.

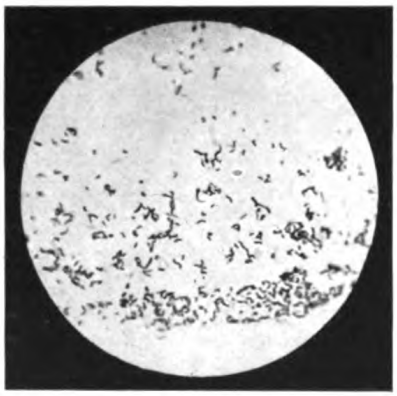


Fig. 15.

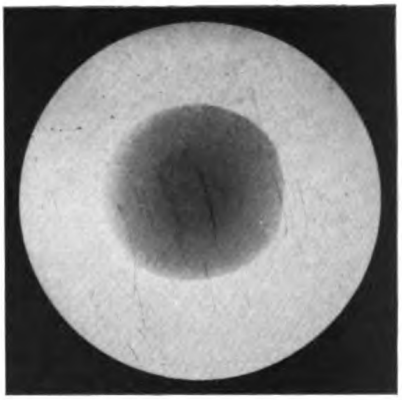


Fig. 16.

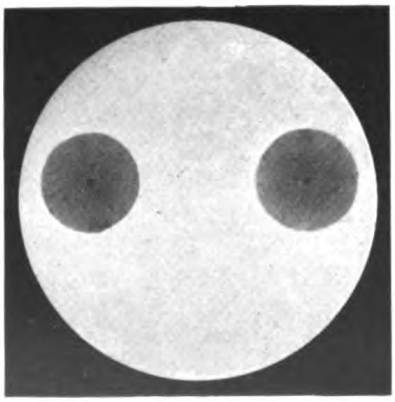


Fig. 17.

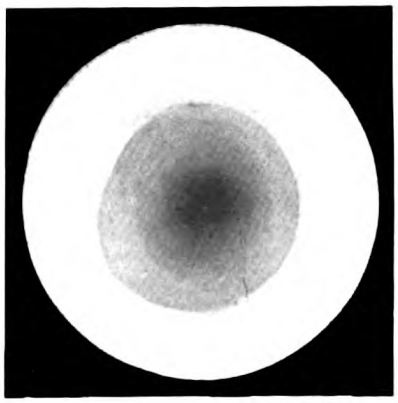


Fig. 18.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 3. Antiforminsediment Milz v. d. St. 2 Stunden Bruttemperatur. Much-Färbung.

Fig. 4. Antiforminsediment. Lymphdrüse v. d. St. 2 Stunden Bruttemperatur.

Fig 5. Histologisches Präparat. Milz v. d. St. Gram-Färbung mit Nachfärbung neutralrot.

Fig. 6. Bordet-Kultur 2 × 24 St. Bruttemperatur. 1. Generation direkt aus der Milz v. d. St. gezüchtet. Gram-Färbung.

Fig. 7. Verzweigtes Stäbchen aus Blutglyzerin-Kartoffeldekokt. Gram-Färbung.

Fig. 8. Bordet-Kultur. 18 Stunden Bruttemperatur. 2. Generation v. d. St. Gram-Färbung ohne Gegenfärbung.

Fig. 9. Loeffler-Serumkultur v. d. St. 24 Stunden Bruttemperatur. Gram-Färbung, hauptsächlich Kommaform.

Fig. 10. Ascitesagarkultur. 1. Aussaat. 5 × 24 Stunden Bruttemperatur. Gram-Färbung.

Fig. 11. Bordet-Kultur. 5 × 24 Stunden Zimmertemperatur. Gram-Färbung. Stachlige Stäbchen.

Fig. 12. Id. id. Ein einzelnes Stäbchen.

Fig. 13. Agarkultur. Kokkobacillen. Gram-Färbung.

Fig. 14. L. S.-Kultur, übergesät von der Agarkultur Fig. 13. Gram-Färbung. Die Kokkobacillen sind zu kurzen Stäbchen ausgewachsen.

Fig. 15. L. S.-Kultur aus dem Blut einer Maus. Uebergangsformen. Gram-Färbung.

Fig. 16. Gelatineplattenkolonie.

Fig. 17. Agarplattenkolonie.

Fig. 18. L. S.-Plattenkolonie.

Fig. 19. Antiforminsediment. Lymphdrüse S. 24 Stunden Zimmertemperatur. Much-Färbung.

Fig. 20. Strichpräparat von einem Gewebsstückchen der Lymphdrüse S, das 24 Stunden auf L. S. gewesen. Gram-Färbung.

Fig. 21. Strichpräparat von einem Gewebsstückchen der Lymphdrüse S., das 12 Tage auf Agar gewesen. Gram-Färbung.

Fig. 22. L. S.-Kultur aus der Lymphdrüse S.

Fig. 23. Sediment einer L. S.-Kultur v. d. St., nach Behandlung mit physiologischem Wasser oder mit Antiformin. 2 Stunden bei Bruttemperatur.

Die Vergrößerung ist 560-fach; ausgenommen Fig. 3 und 7, wo die Vergrößerung 1800-fach ist, Fig. 16, 17 und 18, welche 30-fach vergrößert sind, und Fig. 23, welche ca. die natürliche Größe hat.

Die Photogramme sind angefertigt von Herrn Hahn, Amanuensis im Institut.

Nachdruck verboten.

Experimentelle Untersuchungen über das Gift der Hornisse (Vespa crabro L.).

[Aus dem Institut für Hygiene der Kgl. Universität Parma.]

Von Prof. **E. Bertarelli** und Dr. **A. Tedeschi.**

Mit 2 Figuren.

Während eine bedeutende Anzahl von experimentellen Arbeiten zum Studium und zur Kenntnis der Gifte der Fische und Reptilien in allen Ländern durchgeführt worden ist, ist der zur Kenntnis der giftigen Hymenopteren bisher gelieferte Beitrag — die Biene ausgenommen — ein sehr bescheidener. Und doch sind die Fälle von Stichen mancher dieser Hymenopteren sehr häufig, und mehr als einmal haben die ärztlichen Beobachter auf die relative Bedenklichkeit der Stiche, sowie auf manche sonderbaren, infolge derselben eintretenden Erscheinungen aufmerksam gemacht.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es sei hier nur an die jüngsten Wahrnehmungen Perroncitos[1]) erinnert, der 1907 auf zwei schwere Fälle von Stich der Vespa crabro — eine der häufigsten und gefürchtetsten Hornissen — hingewiesen hat. Neben Schmerz und der wohlbekannten Irritation an der Stichstelle kommen hierbei auch noch beachtenswerte allgemeine Erscheinungen (Unwohlsein, über den ganzen Körper verbreitete Pomphi, punktförmige Exantheme u. dgl.) zur Beobachtung. Mit Recht betont hierbei Perroncito die Notwendigkeit, das Gift solcher in dieser Hinsicht noch so wenig bekannten Insekten zu studieren.

Es ist schon gesagt worden, daß von den giftigen Hymenopteren bisher nur die Biene die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt hat. Tatsächlich existiert über das Gift der Bienen eine Literatur, die zahlreiche Erfahrungen verzeichnet hat. So kennen wir seit langem den Bau der Giftdrüse, oder, besser gesagt, der Giftdrüsen. Dank den Arbeiten von Leuckart, Leydig, Carlet, Brodas, Janet, Seurat wissen wir, daß der Giftapparat aus einer Drüse mit saurer und einer solchen mit alkalischer Absonderung nebst einer Nebendrüse besteht. Bekannt ist uns ferner, wie bei den zu den Wespen gehörenden Hymenopteren der Drüsenapparat aussieht: Im Lehrbuche von Berlese[2]) finden sich hierüber ausführliche Angaben. Ebenso ist bezüglich der physiologischen Wirkung des Bienenstiches von Paul Bert an ein reichhaltiges Untersuchungsmaterial gesammelt worden. Speziell hat Phisalix[3]) die Art und Weise festgestellt, wie sich Versuchstiere gegen den Stich der Apis mellifica verhalten. Hierzu hat er sowohl den Stich an und für sich, als auch das aus den Bienen durch Exstirpation der Drüse gewonnene und hierauf inokulierte Gift benutzt. Die allgemeine Schlußfolgerung seiner Untersuchungen lautet dahin, es sei das Bienengift eine Krampf und Stupor erzeugende Substanz, bei 100° rasch zerstörbar, wenigstens was ihre Lokalwirkungen und krampferzeugende Eigenschaften anbetrifft. Im Gifte sollen drei voneinander gesonderte Substanzen vorkommen, und zwar eine phlogogene, eine konvulsionierende und eine paralysierende bzw. stuporisierende; das Gift soll auch in den Eiern enthalten sein.

Andere Forscher haben verschiedene andere Seiten der Frage ins Auge gefaßt. So hat Langer[4]) Untersuchungen angestellt, um zu ermitteln, ob denn das Bienengift als ein wirkliches Toxin zu betrachten ist, wobei er darauf hinweist, daß die Bienenzüchter sich gegen das Gift immunisieren können. Er hat ferner festgestellt, daß diesem letzteren hämolytische Eigenschaften zukommen, die aber durch Normalsera neutralisiert werden können. Morgenroth und Carpi[5]) haben die hämolytischen Eigenschaften des Bienengiftes bestätigt und die hochinteressante Tatsache festgestellt, daß das Hämolysin der Bienen sich mit dem Lecithin verbindet, um ein Lecithid zu bilden, ähnlich jenem wohlbekannten der Cobra; das Lecithid soll weit stärker wirken (über 200mal) als das Gift allein und der Siedehitze widerstehen.

Die weiter oben erwähnten Autoren sind bestrebt gewesen, die zweckmäßigsten Methoden zur Gewinnung des Giftes ausfindig zu machen. Wir werden später Gelegenheit haben, darauf wieder zurückzukommen.

Von den übrigen giftigen Hymenopteren hat nur die gemeine Wespe die Aufmerksamkeit Phisalix'[6]) erregt. Durch Mazeration der Giftdrüse in physiologischer Kochsalzlösung und Glyzerin und darauffolgender Probierung des gewonnenen Materials an Kaninchen hat dieser Autor die Natur des (hämolytischen) Giftes erkannt und hierauf festgestellt, daß es möglich ist, das Tier durch stufenweise Immunisierung daran zu gewöhnen, verschiedengradige tödliche Dosen des Giftes zu vertragen.

Die allergrößte Schwierigkeit, die sich demjenigen entgegenstellt, der an das Studium des Giftes der von der Biene verschiedenen Hymenopteren herantritt, ist die Beschaffung des Materials in hinreichender Menge. Wohl mehr als einmal haben wir in den vergangenen Jahren dieses Studium in Angriff genommen, allein stets mußten wir davon ablassen wegen der Unmöglichkeit, über genügendes Material dazu zu verfügen. Heuer sind wir glücklicher gewesen; es ist uns nämlich gelungen, in der Umgebung von Parma ein Nest der bei uns unter dem

1) Perroncito, E., Giorn. R. Accad. di Med. Torino 1907.
2) Berlese, Gli insetti. (Soc. Editr. Libraria.)
3) Phisalix, Compt. rend. Acad. d. Scienc. 1890; ibid. 1905.
4) Langer, Arch. intern. de Pharmacodyn. Vol. 6. 1899; Bienenvater. 1901. No. 10.
5) Morgenroth u. Carpi, Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 44.
6) Phisalix, Compt. rend. Soc. Biol. 1897; Accad. d. Scienc. 1904.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Namen „calabrone“ (Hornisse) bekannten „Vespa crabro“ aufzufinden. Nebenbei sei hier bemerkt, daß noch andere davon grundverschiedene, nicht minder gefürchtete Arten existieren.

Die in Rede stehende Hymenoptere ist in ihrer Lebensweise und in allen ihren Struktureigentümlichkeiten wohlbekannt; wir brauchen nur den nicht zoologisch gebildeten Leser daran zu erinnern, daß dieselbe wie eine sehr große, durchschnittlich 25 mm lange Wespe aussieht, die beiden Fühler und den Stachel am Hinterleibe selbstverständlich nicht mit eingerechnet. Einzelne Exemplare sind noch weit größer und können sogar 35 mm erreichen. Mit Rücksicht auf die Einzelheiten der Färbung und Struktur ist dieser Hautflügler zu den Wespen zu zählen. In unseren Ländern ist derselbe sehr gefürchtet, wenn auch ziemlich selten anzutreffen und — unseres Wissens — hat sein Stich noch keine Fälle mit gefahrdrohenden Erscheinungen veranlaßt.

Fig. 1. Vespa crabro (natürl.).

Will man hinreichendes Untersuchungsmaterial bekommen, so muß man ein Nest zur Verfügung haben, aus dem man Exemplare in bedeutender Menge entnehmen kann. Solche Nester finden sich in hohlen Bäumen (Ulmen etc.); ein einzelnes Nest enthält sicherlich mehrere Hunderte von Exemplaren.

Nachdem es uns geglückt war, zwei derartige Nester aufzufinden, haben wir zum Abfangen ein sehr einfaches Verfahren angewandt. Wir halten es für nicht nutzlos, dasselbe denjenigen bekannt zu geben, die Untersuchungen in dieser Richtung unternehmen sollten. Der Abfang wurde stets abends bewerkstelligt, kurz nach eingetretener Dämmerung, wo die Hornissen größtenteils im Neste versammelt sind. Zu diesem Zwecke wurde ein sackförmig gestaltetes, mit einem Metallreif versehenes Netz hergestellt; dasselbe war 90 cm lang und 25 cm breit. Das Netz war an einem durch einen Stock horizontal gehaltenen Stab befestigt; an den Stock selbst aber war der Netzboden angebunden.

Fig. 2. Ansammlung von eingefangenen Vespa crabro.

Mit einem solchen Netze und mit Schutzhandschuhen und Schutzmaske versehen, trat man an das Nest heran. Nun wurde die Oeffnung des Fang-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

netzes an jene des Nestes, d. i. an das Loch des Baumstammes, durch das Hornissen in das Nest hineinschlüpfen, und hierauf eine Acetylenlampe die hinter dem Netze angebracht, um die Insekten in dieses letztere hereinzulocken. Hierauf wurde auf den das Nest beherbergenden Stamm geklopft.

Die Hornissen stürzen sich — buchstäblich — nach der Ausgangsöffnung hin und geraten auf diese Weise in das Netz; auch wenn das nicht geschieht, so bekommt man sie doch immerhin ohne Schwierigkeit in dasselbe.

Zuweilen gelang es auf diese Weise, über hundert Exemplare auf einmal abzufangen. Erschien es angezeigt, das Netz zu entfernen und die gefangenen Tiere in Sicherheit zu bringen, so wurde das Fangnetz rasch um seine Achse gedreht und dadurch das Entweichen der Insekten unmöglich gemacht. Das Netz mit der darin enthaltenen Beute wurde sodann auf den Boden gelegt. Hierauf wurde der Hals des Netzes mittels eines Bandes in der Weise zugeschnürt, daß oberhalb der Schnürung ein kleiner Teil des Netzes noch frei blieb. In denselben wurde nun der Hals eines Ballons von entsprechend großem Rauminhalt eingefügt und das frei gebliebene Netzstück fest von außen um diesen Hals gebunden. Sodann wurde das erste Schnürband entfernt, wodurch die Ballonöffnung unmittelbar in das Netzlumen überging. Es war auf diese Weise leicht, sämtliche gefangene Insekten zum Hereinfallen in den netzförmigen Sack zu veranlassen, indem man diesen letzteren schüttelte und die widerspenstigen loslöste. So wurden sämtliche Tiere in den Ballon gebracht.

War dies geschehen, so wurde das den Sack um den Ballonhals befestigende Schnürband abgenommen und der Ballon mittels eines Baumwollpfropfens verschlossen. Auf diese Weise wird der Fang und der Transport der Tiere zu einem einfachen, und man kann dadurch mehrere zu mancher nützlichen Beobachtung verwertbare Hunderte von Exemplaren zur Verfügung bekommen.

Ist nun einmal das Material ins Laboratorium gelangt, so ist die Art und Weise der Uebertragung der Insekten in die einzelnen Behälter leicht. Die Tierversuche mit lebendigen Hornissen wurden mit Hilfe hochwandiger Kristallisatoren durchgeführt. Dieselben waren mit einer in der Mitte durchbohrten Leinwand bedeckt; durch die so entstandene Zentralöffnung — die man vorerst mit einem Baumwollpfropfen verschlossen hielt — wurden dann die Insekten unmittelbar in den Ballon eingelassen, während man das Tier in den Kristallisator hineinbrachte. Auch war es nicht so schwer, die Hornissen mit der Pinzette zu erfassen und sie zum Stechen zu zwingen, falls sie dazu sich nicht geneigt zeigten.

Zur Gewinnung des Giftes haben wir das übliche Verfahren angewandt, indem wir die Tiere mit einer Pinzette erfaßten und sodann an deren Stachel mit sanftem Druck operierten. Die Giftdrüse wurde hierauf samt dem Stachel je nach Umständen entweder in eine bestimmte Menge physiologischer Kochsalzlösung oder eine Mischung aus gleichen Teilen von neutralem Glyzerin und physiologischer Kochsalzlösung eingerührt. Beim Einrühren wurde auch Glasstaub hinzugenommen.

Erwähnt sei hier, daß Langer bei Anstellung seiner Versuche die Insekten nicht opferte, sondern ohne weiteres aus der Stachelspitze ein Tröpfchen Gift erhielt, das entweder in Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen wurde; ja, die Bienen wurden von ihm sogar

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu weiteren Giftentnahmen aufbewahrt. In unserem Falle hätte uns ein solches Verfahren nicht viel genützt, weil die Hornissen sich sehr ungern dazu verstehen, das Gifttröpfchen abzugeben, wenn sie nicht unter dem Stachel eine durchdringbare Fläche verspüren. Dies ist auch bei den Tierversuchen der Fall; in der Regel wird kein Gift abgegeben, wenn die mit dem Insekt in Berührung kommende Fläche keine durchdringbare ist. Bei Vögeln z. B., in deren Gefieder der Stachel nicht eindringt, sticht die Hornisse erst dann, wenn sie eine durchbohrbare Hautstelle gefunden hat.

Selbstverständlich bekommt man durch Herausnahme der Giftdrüse nicht immer die gleiche Giftmenge. Denkbar ist es daher, daß auch beim natürlichen Stich das nämliche stattfindet. Und aller Wahrscheinlichkeit nach wechselt die Menge des Giftes nach verschiedenen Zeiten, nach Hungerperioden und der Größe des Tieres. In manchen Fällen ist die Menge des herausgetretenen Giftes eine ansehnliche; sicher beträgt dieselbe nicht weniger als $^1/_{20}$ ccm.

Langer hatte sich in betreff der Bienen vorgenommen, reines Material dadurch zu erhalten, daß er mehrere Tausende von Stacheln samt den dazu gehörenden Drüsen in 96-proz. Alkohol brachte, sodann das gehärtete Material bei 45° C trocknen ließ, worauf dieses letztere fein zerteilt und schließlich mehrere Stunden lang im Wasser verdaut wurde. Nachdem auf diese Weise das wässerige Extrakt gewonnen war, wurde dasselbe mit Alkohol behandelt; hierauf Wiederauflösen in Wasser, mehrmalige Wiederholung des Reinigungsprozesses, Auswaschen des Niederschlages mit Aether, schließlich Herstellung eines wässerigen Auszuges, aus dem man mittels Ammoniak als Endresultat einen Niederschlag erhielt, der das Anstellen von chemischen resp. biologischen Untersuchungen gestattete.

Zur Erzielung eines Reinproduktes wären aber wenigstens Tausend Exemplare nötig gewesen. Daher kommt es, daß, trotzdem man angefangen hatte, das zu eventuellen weiteren Untersuchungen geeignete Material in Alkohol zu sammeln, wir uns gezwungen sahen, wegen Unzulänglichkeit der vorhandenen verschiedenen Nester auf genauere chemische Bestimmungen zu verzichten.

Bei ihren Untersuchungen über das hämolytische Vermögen des Bienengiftes haben Morgenroth und Carpi stets 100 Bienenstacheln in 10 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen Glyzerin und physiologischer Kochsalzlösung mazeriert und 24 Stunden lang ausziehen lassen. Mit diesem Extrakt wurden dann die Proben angestellt.

Es sei hier gestattet, anzugeben, wie wir bei unseren Versuchen, die anfangs nur Orientierungsversuche gewesen sind, vorgegangen sind:

Die ersten Erhebungen in bezug auf die Wirksamkeit und Natur des Giftes unseres Hautflüglers sind an den üblichen Versuchstieren gemacht worden, und zwar sowohl unmittelbar durch den Stich der Hornissen, als auch durch Injektion des aus derselben gewonnenen Giftes. Aus den Versuchsprotokollen entnehmen wir einige diesbezügliche Angaben.

Am 27. Sept. 1912 wird eine weiße Ratte (Mus decumanus albinus) in den Kristallisator gebracht und hierauf 6 Hornissen in denselben eingeführt. Damit das Säugetier mit den Insekten in Berührung kommt, wird der Behälter von Zeit zu Zeit etwas geschüttelt. Die Ratte ist vorher keiner Toilette unterzogen worden. 3 der Hornissen nähern sich der Ratte und trachten, dieselbe zu stechen. Das Säugetier wehrt

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich mit Zähnen und Füßen und es gelingt ihm, 2 der Hymenopteren den Prothorax zu brechen. Eines der Insekten kommt jedoch schließlich dazu, die Ratte in einen Hinterfuß zu stechen; der Stachel steckt so fest in der Wunde, daß das Tier ungeheuere Anstrengungen macht, um denselben wieder herauszuziehen. (Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß der Stachel niemals in der Wunde stecken bleibt, so derb auch die Haut ist, in die der Einstich erfolgt. Mehrmals haben wir auf diesen in scharfem Gegensatz zum Volksglauben stehenden Umstand hingewiesen. Auch nicht zu vergessen ist hierbei, daß der Stachel der Hornisse bei zahlreichen Exemplaren eine Länge von 7 mm besitzt und sehr stark ist, so daß er sogar einen dicken Handschuh zu durchstechen und die darunter befindliche Haut zu erreichen vermag, eine Erfahrung, die wir selbst unwillkürlich beim Abfangen der Insekten gemacht haben. Der Volksglaube bezüglich des Steckenbleibens des Stachels in der Wunde kommt vermutlich daher, daß rings um den Einstich rasch ein schwärzlicher Reif entsteht, bedingt durch die hier vor sich gehende Hämolyse, so daß man hierbei ganz gut den Eindruck bekommen kann, als ob der Stachel noch in der Haut stecke.)

Infolge abermaligen Schüttelns gelingt es einer 2. Hornisse, wenn auch in sehr unvollständiger Weise, einen Vorderfuß der Ratte zu stechen, während die anderen 2 sich des Stechens enthalten. Beim Kampfe sieht man jedoch eines der Insekten einen dicken Gifttropfen abgeben.

Sofort nach dem Stiche sind an der Ratte deutliche Zeichen des Schmerzes erkennbar. Das Tier hat sich zusammengekauert, sein Haar ist etwas gesträubt; die Zahl seiner Atemzüge nimmt beträchtlich zu. Unterdessen ist es von einem der Insekten in die Schnauze gestochen worden. Nach einigen Minuten zeigt die Ratte allgemeine Kontraktionserscheinungen von mittelmäßigem Aussehen, während die Lokalerscheinungen immer deutlicher hervortreten.

An dem gerade in die Mitte getroffenen Hinterfuß bemerkt man eine starke Schwellung, deren cyanotische Färbung gegen die Eindringungsstelle des Stachels hin dunkler wird. Die Schwellung nimmt eine 5-centimesgroße Fläche ein. Auch an der Schnauze sind Schwellung und Färbung imponierend. Die Ratte hebt den gestochenen Fuß empor und trägt ihn auch weiterhin in dieser Stellung.

Nach 3 Stunden scheint der Schmerz nachgelassen zu haben, während die Schwellung noch immer fortbesteht. Selbst nach 5 Tagen besteht noch Oedem an der Schnauze und an dem — noch emporgehobenen — Fuß, trotzdem die cyanotische Färbung bereits verschwunden ist.

Am 28. Sept. wird der Versuch an einem etwa 150 g wiegenden, jungen Meerschweinchen wiederholt. Dem Tiere ist vorher das Haar auf einem entsprechend großen Stück der Bauchfläche zweckmäßig abrasiert worden. Das Meerschweinchen wird von den 2 Hornissen in den Bauch gestochen und von einer derselben in einen Fuß. Die lokale Reaktion tritt, ebenso wie die allgemeine, mit Heftigkeit ein. Nach wenigen Minuten bemerkt man am Bauche und am verwundeten Fuße ein Oedem, welches die Neigung zeigt, sich weiter auszubreiten. Der Zentralteil der betroffenen Zone zeigt eine bläuliche Färbung, rings um dieselbe einen rotgefärbten Bezirk. Das Tier hat heftiges Zittern, gesträubtes Haar, beschleunigte Atmung; seine Haltung ist die eines leidenden, von Stupor befallenen Tieres. Tod nach 5 Stunden. Bei der Obduktion wird als bemerkenswert folgendes angetroffen: Am Bauche

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

reichliches hämorrhagisches Oedem mit hämorrhagischen Flecken; schwacher Erguß ins Bauchfell, gerötete Darmschlingen, hämolysiertes Herzblut.

Die Versuche an Meerschweinchen sind mehrere Male wiederholt worden. Der Kürze halber sind hier die betreffenden Protokolle nicht mitgeteilt. Aus der Gesamtheit der hierbei gemachten Erfahrungen geht aber hervor, daß ein junges Meerschweinchen zugrunde gehen kann — und auch tatsächlich fast immer zugrunde geht — wenn es auch nur von einer einzigen Hornisse gestochen wird. In jedem einzelnen Falle treten unmittelbare Erscheinungen auf, sowohl lokale als auch allgemeine, ähnlich den bereits mitgeteilten. Dieselben sind ein Beweis dafür, daß dem Gifte neben einer entzündungserregenden Lokalwirkung und einer konvulsionierenden Tätigkeit auch noch ausgesprochene hämolytische Fähigkeiten zukommen. Jedesmal wurde im Herzen der infolge des Stiches verendeten Meerschweinchen Auflösung der roten Blutkörperchen vorgefunden. In manchen Fällen sind die Lokalerscheinungen wahrhaft außergewöhnliche. So haben wir einmal bei einem jungen Meerschweinchen 2 Stunden nach der Stichverletzung das Auftreten eines, den ganzen Unterleib einnehmenden Oedems beobachten können, das sogar die Haut desselben abgehoben hatte, als wäre darunter ein Erguß vorhanden.

In gleicher Weise reagieren weiße Mäuse gegen den Stich, obwohl wir niemals Gelegenheit gehabt haben, bei denselben eine besondere Empfänglichkeit zu beobachten.

Als ganz besonders empfindlich gegen das Gift erweisen sich Sperlinge. Am 30. Sept. ließen wir einen Spatzen von einer Hornisse stechen. Bald darauf zeigte sich das Tier niedergeschlagen und leidend und ging nach wenigen Stunden unter schwachen Krampferscheinungen zugrunde. Die Obduktion ergab Bluterguß ins Bauchfell und diffuse hämorrhagische Flecke an der Stichstelle.

Die Versuche an Sperlingen sind mehrmals wiederholt worden, und zwar stets mit dem gleichen Erfolg. In der Natur sticht freilich eine Hornisse einen Vogel nicht so leicht; das Gefieder dieses letzteren bildet eine höchst wirksame natürliche Schutzwehr dagegen. Sobald aber eine Hautstelle der Federn beraubt und das Stechen dadurch ermöglicht wird, so bemerkt man sofort, daß die Vergiftung mit der größten Leichtigkeit eintritt. Häufig sind diffuse Oedeme auch bei Sperlingen anzutreffen, und beim Eröffnen des Herzens findet sich das Blut hämolysiert. Benutzt man aber das aus den Drüsen gewonnene, in physiologischer Kochsalzlösung oder in dieser und Glyzerin bereitete Gift, so bekommt man bei den erwähnten Tieren die nämlichen Erscheinungen. So bewirkt z. B. eine 2 Drüsenapparaten entsprechende Giftmenge, einem Meerschweinchen subkutan beigebracht, den Tod desselben. Durch noch geringere Dosen wird nach 10—16 Stunden ein Sperling getötet. Mitunter bleibt das Meerschweinchen 2—3 Tagen am Leben, aber nur selten vermag es auf die Dauer standzuhalten.

Dagegen sind beim Kaninchen, selbst bei Anwendung größerer Giftmengen, weder lokale noch allgemeine Erscheinungen erzielbar, höchstens wird leichtes, vorübergehendes Oedem hervorgerufen.

Aus all dem ist zu schließen, daß das Gift der Vespa crabro sich als wirksam für kleinere Versuchstiere erweist, namentlich für Sperlingsvögel und junge Meerschweinchen. Seine Wirkung erinnert an die des Bienengiftes und der ver-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schiedenen damit einhergehenden Erscheinungen. Am auffälligsten sind unter diesen letzteren die Hämolyse und das Oedem, während Krampf und Lähmung in viel schwächerem Maße hervorgerufen werden.

Ein ausgeprägtes Gegenbild zu der in vivo nachweisbaren starken hämolytischen Wirksamkeit des Giftes unserer Hornissen liefern die bezüglich mancher Schlangengifte gemachten Erfahrungen, welche den Gedanken an die Möglichkeit mancher zwischen diesen beiden Giftgruppen bestehender Analogien gerechtfertigt erscheinen lassen.

* * *

Das erhaltene Gift wurde später — entweder in physiologischer Kochsalzlösung oder in einer aus dieser letzteren und aus Glyzerin bestehenden Mischung suspendiert — noch für eine Anzahl anderer Versuche über seine Zusammensetzung verwertet. Wegen der verhältnismäßig geringen zur Verfügung stehenden Menge des Giftes war an eine relativ reine Darstellung desselben wohl kaum zu denken. Wir haben uns daher damit begnügt, eine Anzahl Vorproben über manche seiner Eigentümlichkeiten vorzunehmen.

Zur Bereitung des Untersuchungsmaterials haben wir den Giftdrüsenapparat in einem Mörser zerstampft unter Beimischung von Glasstaub behufs besserer Gewinnung der in der Drüse enthaltenen Stoffe. Die durch Papier filtrierten Lösungen wurden entweder sofort oder — wenn die Auflösung in der Mischung Glyzerin—physiologischer Kochsalzlösung stattgefunden hat — erst nach einigen Tagen gebraucht. Die aus den Drüsen ausgepreßte Flüssigkeit besitzt einen typischen Geruch, der an jenen gewisser den Haut- und Genitalsekreten eigenen Fettsäuren (Caprylsäure u. dgl.) erinnert. Beim Riechen derselben verspürt man leichtes Jucken ähnlich wie bei Formaldehyd. Die Lösung zeigt eine schwache braungelbe Farbe.

Ein Teil des Materials wird erwärmt; bekanntlich wird das Bienengift durch eine 10 Minuten lang fortgesetze Erwärmung auf 100° seiner spezifischen Wirksamkeit beraubt.

Die ersten Untersuchungen verfolgen den Zweck, die Stärke des hämolytischen Vermögens kennen zu lernen. Zu den Versuchen bedient man sich des Giftes in physiologischer Lösung oder in einer Mischung aus dieser letzteren und Glyzerin. Zu den verschiedenen Bestimmungen benutzt man das Gift entweder so, wie es ist, oder nachdem es 10 Minuten lang auf 100° C erwärmt worden ist; die Versuche werden mit roten Blutkörperchen (Kaninchen, Pferd, Schaf, Rind) gemacht. Hierzu werden die roten Blutkörperchen in der üblichen Weise bereitet, indem man nämlich die Blutkörperchen wäscht und hierauf eine 5-proz. Hämatienaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung herstellt. Zu 1,5 ccm Hämatienaufschwemmung werden verschiedene, einer bekannten Anzahl von Hornissen entsprechende Giftmenge zugesetzt. In der Regel wurde ein Extrakt in physiologischer Kochsalzlösung und Glyzerin bereitet, von dem jedes Kubikzentimeter das 10 Hornissen entsprechende Material enthielt; die zur Verwendung kommenden Mengen betrugen 0,1—0,3 ccm.

Aus den Versuchen ergibt sich nun folgendes: Das Gift der Hornissen besitzt ausgeprägte hämolytische Eigenschaften für die roten Blutkörperchen des Kaninchens und — in nur geringem Grade — für die des Pferdes. Selbst ganz geringe Mengen des Giftes (0,1 ccm) sind imstande, 1,5 ccm Hämatien in 5-proz. Aufschwemmung nahezu vollständig zu hämolysieren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Hämolysin geht in wenigen Tagen verloren, wenn das Gift in physiologischer Kochsalzlösung bereitet ist; bei Herstellung eines Glyzerinextraktes bleibt es dagegen erhalten.

Die 10 Minuten lange Erwärmung auf 100° C vernichtet das Hämolysin nahezu vollständig; eine äußerst schwache, die Blutkörperchen auflösende Wirkung macht sich jedoch noch bemerkbar.

Die Wirksamkeit des in Rede stehenden Hämolysins wird noch gesteigert, wenn man zu demselben Meerschweinchenkomplement hinzusetzt. Will man die hämolytische Erscheinung herbeiführen, so ist ein solcher Zusatz unerläßlich. Ob dieses Hämolysin bei vorhandenem Lecithin ein giftiges Lecithid liefert, sind wir vorläufig anzugeben außerstande; wir haben uns jedoch vorgenommen, eine Lösung der Frage anzustreben, sobald wir im Besitze von noch anderem Material sein werden.

Das Giftmaterial wird durch Alkohol gefällt, ähnlich den gleichartigen Giften der Hymenopteren.

Hitze ist nicht nur für das Hämolysin, sondern auch für sämtliche toxische Fraktionen ungemein schädlich, so daß das der Wärme ausgesetzt gewesene und sodann Meerschweinchen inokulierte Gift nur belanglose Erscheinungen hervorruft. Allein auch das durch Wärme nicht veränderte Gift verliert, wenn es alt wird, in kurze Zeit seine Wirksamkeit, und das gegen die Wirkung des frischen Giftes so empfindliche Meerschweinchen zeigt sich hingegen so ziemlich abgestumpft, wenn das Glyzerinextrakt nur einige Tage alt geworden ist.

* * *

Diese wenigen Untersuchungen berechtigen uns für den Augenblick nur zu dem Schlusse, daß das Gift der Hornissen sich sehr ähnlich verhält wie jenes der Biene und Wespen; vor allem aber ist dasselbe ein hauptsächlich hämolysierendes und konvulsionierendes. Ob hierbei der wirksame Stoff analog oder ganz identisch ist mit dem der Bienen, läßt sich auf Grund der spärlichen Erfahrungen nicht entscheiden. Zweifellos entspricht in vielerlei Hinsicht der Wirkungsmechanismus des einen Giftes jenem des anderen. Und ebenso unmöglich ist es uns, noch immer zu behaupten, das Gift verhalte sich wie ein wahres Toxin. Erst wenn es gelingen wird, Antikörper zu bekommen, wird es auch möglich sein, diese Frage zu beantworten.

Gewiß zeigt das Gift die Grundeigenschaften des Bienen- und Wespengiftes und nähert sich auch dem Gifte der Vipern sehr. Die noch im Gange befindlichen Untersuchungen werden uns darüber belehren, ob das Gift der Hornissen wirklich ein Antitoxin erzeugt, und ob dessen Analogien es verdienen, daß man sie auch für Schlangengifte gelten läßt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber einen bisher unbekannten menschlichen Krankheitserreger.

Von Dr. **O. L. E. de Raadt,**
Regierungsinspektor für Volkshygiene, Malang, Niederl. Ostindien.

Mit 1 Tafel und 1 Kurve im Text.

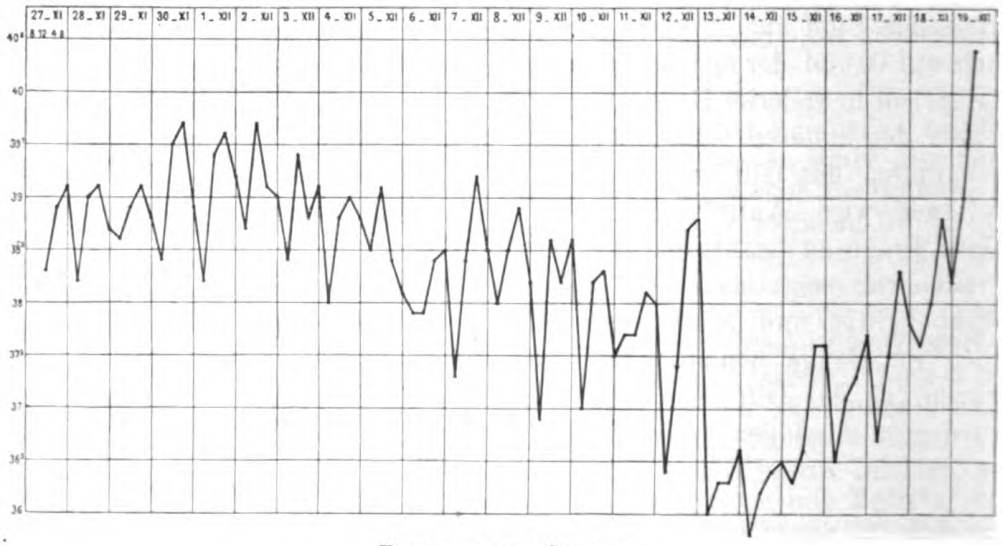
Im Zusammenhange mit den parasitologischen Befunden in der menschlichen Milz, die von mir in einigen Fällen festgestellt worden sind und wovon noch weiter die Rede sein wird, dürfte die folgende Publikation von Interesse sein und wird hoffentlich auch die Aufmerksamkeit anderer Untersucher auf diese Frage lenken.

Beschreibung des Falles. Am 27. Nov. 1909 wurde der der Soldat A. mit Fieber ins Lazarett von Long-Iram (Zentral-Borneo) aufgenommen, in welcher Garnison ich mich damals als Oberarzt befand.

Historia morbi.

Anamnese. Patient ist 44 Jahre alt, 20 Jahre im Militärdienste und Eingeborener der Insel Java (Madurese). Früher war er öfters an Fieber erkrankt. Die Krankheitsliste gibt nur Malaria an (nicht welche Form). 4 Jahre vorher war er ins Gebirgsklima geschickt worden, um sich vom Fieber zu erholen. Im übrigen nichts Besonderes. Jetzt hat er schon 4 Tage Fieber (angeblich continua). Das Fieber hat sich ohne Schüttelfrost eingestellt.

Status praesens 27. Nov. 1909. Pat. ist klein und schwächlich aussehend. Lungen und Herz normal. Puls kräftig, Frequenz 90. Leber nicht zu palpieren. Milz 3 Finger breit unter dem Rippenbogen, weich, nicht schmerzhaft beim Druck. Geringer Meteorismus. Urin frei von pathologischen Bestandteilen. Blutuntersuchung auf Malariaparasiten negativ.



Temperaturkurve.

Vom 27. Nov. bis 9. Dez. hat Pat. 2mal täglich 1,2 g Chinin. bisulfur. bekommen. Die Stunden der Temperaturaufnahme sind resp. 8 Uhr morgens, 12 Uhr mittags, 4 Uhr nachmittags und 8 Uhr abends.

Diagnose schwankt zwischen Malaria tropica und Typhus abdominalis. Gruber-Widalsche Reaktion nicht möglich, da keine Typhuskultur, bzw. das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fickersche Typhusdiagnostikum zur Verfügung stand. Therapie: Morgens und Abends 1,2 g Chinin. bisulfur. per os, Bettruhe und absolute Milchdiät. Von jetzt an 2mal täglich mikroskopische Blutuntersuchung des peripheren Blutes, so daß im ganzen 45 Präparate untersucht worden sind. Parasitenbefund fortwährend negativ; einmal ein pigmentierter, großer, mononukleärer Leukocyt gefunden (30. Nov. 1909). Im übrigen zeigte das Blutbild stets Zunahme der großen, mononukleären Leukocyten bei bestehender Leukopenie.

28. Nov. 1909. Status quo.

29. Nov. Stuhl angehalten. Appetit gering. Nach Ol. ricini profuse Defäkation.

1. Dez. Leberrand palpabel, nicht schmerzhaft.

2. Dez. Leberrand steht einen Finger breit unter dem Rippenbogen.

3. Dez. Milzschwellung progressiv, 4 Finger breit unter dem Rippenbogen. Stuhl angehalten. Glyzerinklysma.

4.—9. Dez. Zustand stationär. Appetit schlecht. Pat. ist abgemagert.

9. Dez. Chinin fortgelassen. Bis jetzt 12 Tage lang 2,4 g Chinin, bisulfur. täglich gebraucht.

9.—13. Dez. Abmagerung progressiv. Pat. sehr geschwächt.

13. Dez. Milz 3 Finger breit unter dem Rippenbogen (nicht schmerzhaft). Leber 1 Finger breit unter dem Rippenbogen (nicht schmerzhaft). Puls 96, relativ kräftig.

14. Dez. Obgleich Pat. afebril ist und der Puls sich gut hält, ist die Abmagerung so stark, daß der Allgemeinzustand entschieden schlecht zu nennen ist. Gestern Nacht vomiert, auch deliriert. Sensorium getrübt.

15. Dez. Nicht mehr vomiert. Status quo 14. Dez. Sensorium noch nicht aufgeklärt. Temperatur wieder erhöht.

16. Dez. Milz 1 Finger breit unter dem Rippenbogen, ebenso der Leber. Allgemeinzustand schlecht.

17. Dez. Zweimal Urin laufen lassen. Milzgröße wie am 16. Dez. Leberrand nur noch eben zu palpieren. Geringer Meteorismus. Pulsspannung stark abgenommen. Frequenz 120. Geringe Arhytmie. Sensoriumtrübung progressiv.

18. Dez. Puls klein. Frequenz 120. Somnolenz stark.

19. Dez. Pat. ist moribund. Lungenödem. Sopor. Um 2 Uhr 45 Min. nachmittags Exitus letalis.

Sektion sofort nach dem Tode.

Lungen. Stark pigmentiert. Hypostatische Stellen an den Rückenteilen. Lungenödem (terminal).

Herz. Normal.

Abdomen. Magen dilatiert, gefüllt mit einer sauren Flüssigkeitsmasse. Pylorus gut durchgängig, so daß die Stagnation dynamischen Ursachen (präagonale Parese der Muskulatur) zugeschrieben werden muß. Gedärme gänzlich normal. Nirgends sind Ulcera oder hyperplastische Prozesse zu finden, auch keine Cicatrices geheilter Darmulcera.

Urinblase. Stark gefüllt (Parese des M. detrusor).

Nieren. Normal.

Milz. Gewicht 200 g. Kapsel stark gerunzelt. Beim Durchschneiden quillt die Pulpa über die Schnittfläche hervor. 7 Ausstrichpräparate werden angefertigt.

Leber. Gewicht 1350 g. Rand stumpf. Konsistenz fest, jedoch keine Cirrhose. Leberzeichnung der Schnittfläche nicht verwischt. Fingereindruck bleibt nicht bestehen. Von der Schnittfläche wurden 3 Ausstrichpräparate angefertigt. Diese sind verloren gegangen.

Gallenblase stark gefüllt. Keine Gallensteine.

Epikrise.

Der Tod ist eingetreten als Folge langsam erlöschender Herztätigkeit, infolge deren terminales Lungenödem auftrat.

Der Sektionsbefund der Milz zeigt, daß dieses Organ erst vergrößert gewesen war und kurz vor dem Tode an Umfang abgenommen hat (auch gänzlich in Uebereinstimmung mit den Milzgrößeschwankungen intra vitam).

Das fortdauernde Fieber (siehe Temperaturkurve) im Zusammenhange mit Milz- und Leberschwellung macht eine Infektionskrankheit höchst wahrscheinlich.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroskopische Untersuchung.

Die 7 Milzausstrichpräparate wurden alle nach Giemsa in verschiedener Intensität (Färbedauer von 1—24 Stunden) gefärbt. Alle geben denselben mikroskopischen Befund: Zahlreiche, ring- oder birnförmige Gebilde (diese letzteren ebenso wie die ringförmigen mit großer Vakuole), sowohl in den Erythrocyten, als auch in den Phagocyten, wie gänzlich frei vorkommend. Größe dieser Gebilde variierend von den kleinsten Dimensionen bis zu 3 μ.

Ganz erstaunlich aber war der Umstand, daß keines dieser Gebilde Kerne sehen ließ, sogar bei 24-stündiger Färbedauer. Selbst wenn man, abgesehen von den anderen Differentialkriterien der Malaria (Fehlen von Pigment, von größeren Schizonten, Sporulationsformen und Gameten; mannigfaches Vorkommen außerhalb der roten Blutkörperchen usw.), annehmen wollte, es wären Degenerationsformen junger Tropicaschizonten, wäre doch, wenn auch sporadisch, die Chromatinfärbung zu sehen gewesen.

Hierauf schickte ich 2 meiner frisch gefärbten Präparate zur Kontrolle in das pathologische und bakteriologische Laboratorium in Batavia. Herr Dr. de Haan (Direktor) und Herr Dr. Gryns (Unterdirektor) konnten meine mikroskopischen Befunde vollkommen bestätigen, waren jedoch nicht imstande, mir Aufschluß zu geben betreffs der Natur dieser ganz eigentümlichen, wie Parasiten imponierenden Gebilde.

Später habe ich die Heidenhainsche Färbungsmethode zu Hilfe genommen, um mittels dieser Kernelemente in diesen Gebilden zur Anschauung zu bringen. Da mir kein ungefärbtes Material mehr zur Verfügung stand, so bin ich zu diesem Zwecke von den schon nach Giemsa gefärbten Präparaten ausgegangen.

Das Resultat dieses Verfahrens war das auf der Tafel dargestellte mikroskopische Bild; dieselben Gebilde waren überall zu sehen. In dem Protoplasma einiger dieser Ringe waren deutlich 1—3 schwarze Körnchen zu sehen, welche ich als Kernelemente deutete. Jedoch war das eine Ausnahme; die meisten dieser Gebilde schienen auch jetzt völlig kernlos, in anderen kam deutlich die Wabenstruktur zum Ausdruck.

An der Hand dieses mikroskopischen Befundes habe ich die folgenden Merkmale bei diesen Gebilden feststellen können:

A. Form, Bau und Größe:

1) Ringförmig durch eine große Vakuole.

2) Sichelförmige Anhäufung von Protoplasma längs eines Teiles dieses Vakuolärumfanges und alveolärer Bau dieser Protoplasmamasse.

3) Fehlen eines eigentlichen Kernes; anscheinend hat sich der Kern in Chromidien aufgelöst, die innig mit dem Plasma vermengt sind.

4) Zuweilen Anwesenheit eines oder mehrerer sichtbarer Kernbestandteile in dieser Protoplasmamasse in Form von Pünktchen oder Bröckchen. Diese letzteren nehmen bei Färbung nach Giemsa schwer bzw. nicht Chromatinfärbung an, sind jedoch bei Färbung nach Heidenhain gut zu sehen.

5) Neben diesen Ringformen kommen auch Birnformen vor mit der Vakuole am stumpfen Ende der Birn und der Piroplasmaanhäufung am spitzen Ende (auch umgekehrt).

6) Fehlen von Pigment.

7) Größe variierend von den kleinsten Dimensionen bis zu 3 μ.

B. Fortpflanzungsweise zweifach:

1) Durch Knospung. Aus der sichelförmigen Protoplasmamasse

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wächst eine kleine Knospe, die massiv ist und entweder an der Mutterzelle sitzen bleibt oder sich bald von dieser löst. Diese massive Knospe zeigt schon bald eine kleine Vakuole, die sich stets vergrößert, während das Protoplasma sich sichelförmig entlang einem Teile des Vakuolärumfanges gruppiert und Wabenstruktur zeigt. Es kann vorkommen, daß die Tochterzelle so lange an der Mutterzelle festsitzen bleibt, bis sie ganz erwachsen ist.

2) Durch Teilung. Man sieht Formen, die sich teilen durch eine Scheidewand, ausgehend von der Protoplasmahäufung.

C. Vorkommen in bestimmten Körperzellen:

1) Intraglobulär (jedoch ist dies relativ eine Ausnahme).

2) In den Zellkörpern großer, mononukleärer Leukocyten, ohne intraphagocytäre Degeneration zu zeigen.

3) Zuweilen eingebettet in einer Matrix, die gänzlich dem Leukocytenprotoplasma (wahrscheinlich bei der Präparation entstanden durch Zerreißung der Phagocyten) gleicht.

4) Gänzlich frei im Blutplasma.

D. Färbungseigenschaften:

1) Nach Giemsa. Blaue Ringe ohne Chromatinfärbung. Bei intensiver Färbung (24 Stunden) dunkelblauer Farbenton, oft mit einem Stich ins Violette, jedoch ohne Differenzierung von Kern und Protoplasma.

2) Nach Heidenhain (Präparate vorher nach Giemsa gefärbt). Graubraune Ringe, das Protoplasma häufig mit alveolärem Bau, zuweilen mit schwarzen Pünktchen oder Bröckchen. Ein eigentlicher Kern ist bei beiden Färbungsmethoden nicht zur Anschauung zu bringen.

Seit 1 Jahre habe ich unter einer großen Anzahl mir zugesandter Milzausstriche, die durch Milzpunktion post mortem erhalten wurden, dieselben Formen noch zweimal auf Java angetroffen, jedoch in viel geringerer Menge als bei dem Falle auf Borneo. Von den betreffenden Patienten, die ich nicht selber gesehen habe, ist leider nichts weiteres bekannt, als daß der eine an Fieber gestorben ist, der andere unter dem Bilde allgemeiner Körpererschöpfung mit Prätibialödemen.

Auf Grund dieses ganz eigentümlichen mikroskopischen Befundes war ich schon damals zur Ueberzeugung gelangt, es in diesem Falle mit einem Mikroorganismus zu tun zu haben, der zu den Protozoen gehört, und zwar meinte ich wegen der Ring- und Birnformen, dieselben bei den Babesien einreihen zu müssen. Herr Dr. v. Prowazek, der so liebenswürdig war, mir sein geschätztes Urteil über diese Sache zu schreiben (die Präparate hatten ihn damals nicht erreicht, so daß er sich in diesem Urteil auf meine Abbildungen hat beschränken müssen), sprach sich jedoch gegen die Babesienzugehörigkeit derselben aus auf Grund des im allgemeinen auffallenden Mangels eines Kernes, ferner wegen des häufigen Vorkommens in Phagocyten und der eigenartigen Knospung und Teilung. Vor kurzer Zeit hat Herr Dr. v. Prowazek die Präparate selber durchgesehen; er hält die Organismen für Protozoen einer neuen Gruppe, obgleich er wegen der mangelnden Chromatinfärbung und der Art der Sprossung (siehe Fig. 10) die Möglichkeit, es in diesem Falle mit einer Hefe zu tun zu haben, ins Auge faßt.

Herr Dr. Swellengrebel aus Amsterdam, der sich jetzt zeitweilig auf Java befindet, war so freundlich, die Präparate zu untersuchen; seiner Ansicht nach gehören die Parasiten zu den Protozoen, und es bestehen alle Gründe dafür, sie im Lichte der Theilerschen und Balfourschen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Untersuchungen aufzufassen als beim Menschen vorkommende Anaplasma marginale-Organismen.

Wenn dies so ist, so weichen allerdings diese Organismen in zwei kardinalen Punkten von den von Theiler und Balfour gefundenen ab; erstens kommen sie nicht im peripheren Blute vor, und zweitens ist das intraglobuläre Vorkommen ein relativ seltenes, vielmehr kommen sie entweder ganz frei oder im Zelleibe großer Mononukleären vor.

Im Anschluß an die von Herrn Dr. v. Prowazek ausgesprochene Möglichkeit, daß es sich um eine Hefe handeln könnte, habe ich meine Präparate näher untersucht und an der Hand der von Dr. da Rocha-Lima[1]) hervorgehobenen Gram-Färbung als Differentialdiagnostikum zwischen Protozoen und Blastomyceten feststellen können, daß die Organismen grampositiv sind. Dies würde also nicht auf eine Stellung unter den Protozoen hinweisen.

Daß es sich bei diesem Mikroorganismus vorwiegend um einen Zellparasitismus handelt, geht aus dem mikroskopischen Befunde unzweideutig hervor. Die unregelmäßige, intracelluläre Verteilung (einige Mononukleäre sind strotzend voll von den Parasiten, andere gänzlich frei) beweist dies genügend; man bekommt den Eindruck, als ob die in die Zellen eingedrungenen c. q. durch diese aufgenommenen Parasiten sich im Zelleibe außerordentlich vermehren und erst durch das Platzen des Zelleibes wieder frei werden.

Ob diesem Mikroorganismus, dem ich auf Grund der sehr typischen Gestalt den Namen **Ovoplasma anucleatum** beilegen möchte, stets pathogene Eigenschaften zugeschrieben werden müssen, kann ich ohne weiteres nicht entscheiden; es ist jedoch sehr gut möglich, daß der Parasit in vielen Fällen relativ harmlos ist und erst unter Umständen für den Wirt gefährlich werden kann. Jedenfalls bin ich auf Grund des von mir in Borneo genau beobachteten Falles der Ansicht, daß dies letztere vorkommen kann. Weitere Untersuchungen werden über diesen Punkt Licht bringen müssen.

Malang, September 1912.

Tafelerklärung.

1—11. Parasiten bei Giemsa-Färbung. Chromatinfärbung nicht wahrnehmbar.

1—6. Intraglobuläre Formen. 3-Teilungsform.

7—8. Freie Parasiten.

9—10. Intraphagocytäre Parasiten. Eine Knospungsform ist bei 10 deutlich zu sehen.

11. Extracelluläre Formen, eingebettet in einer Matrix, die allem Anscheine nach von Leukocytenprotoplasma stammt.

12—17. Parasiten bei Färbung nach Heidenhain.

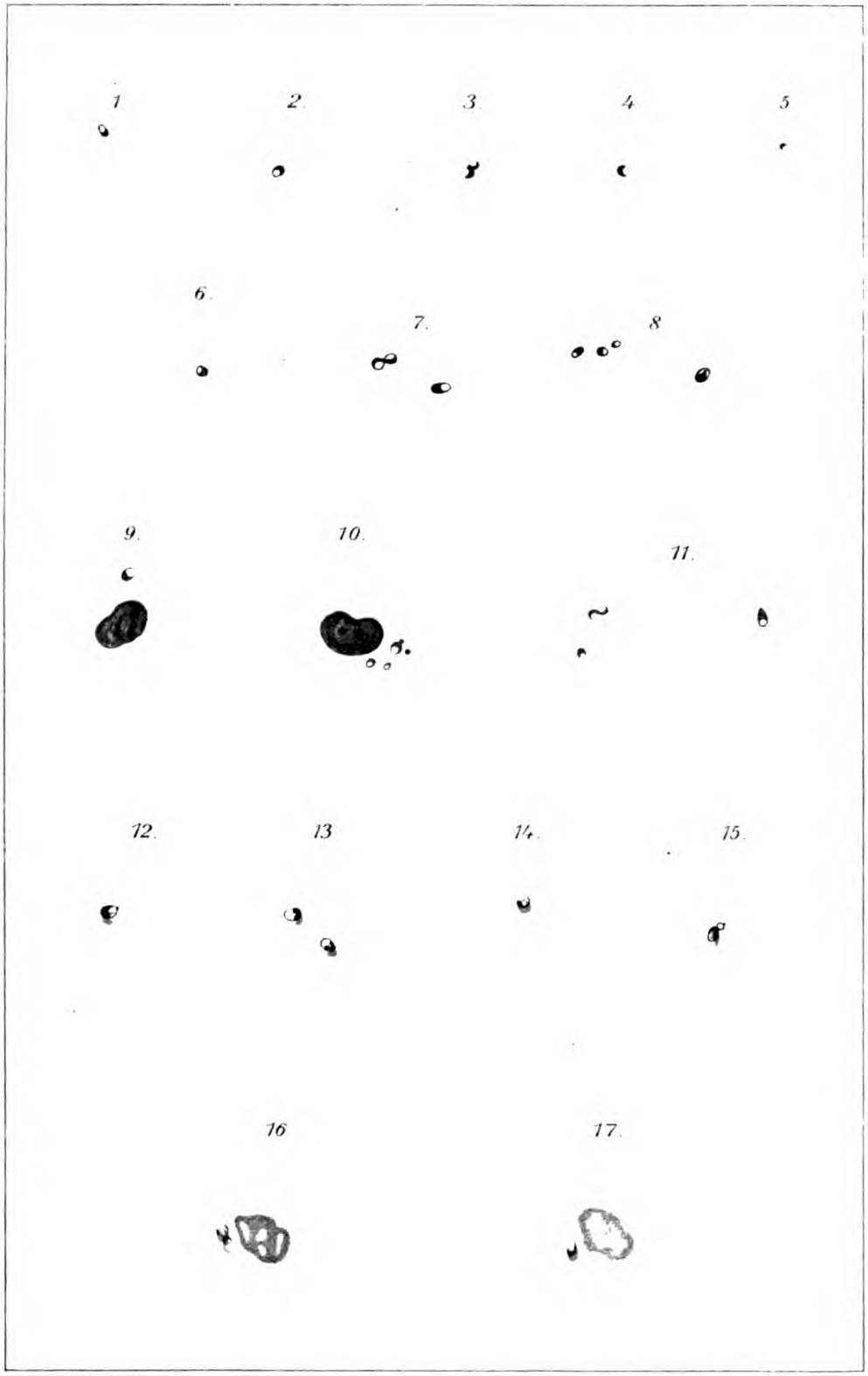
12—15. Intraglobuläre Formen. In 13 und 14 ist Chromatinfärbung zu sehen.

16—17. Intraphagocytäre Parasiten ohne Andeutung von Chromatinfärbung.

---

1) Da Rocha-Lima, H., Histoplasmosis und epizootische Lymphangitis. (Beiheft 1 z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. E. Frommann, Jena.

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Nachdruck verboten.

Filtrierbare Infektionserreger und maligne Tumoren.

Von Dr. **B. Lipschütz,** Wien.

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden Betrachtungen und zum Teil hypothetischen Anschauungen gaben die teils auf eigene experimentelle, teils auf literarische Untersuchungen begründeten Studien über die „filtrierbaren Infektionserreger". Die weite Verbreitung letzterer im Menschen-, Tier- und Pflanzenreich, ihre hohe Pathogenität und eine Anzahl biologischer Merkmale, die ihre Trennung von Bakterien und Protozoen angebracht erscheinen lassen, machten ihr Studium von den verschiedensten Gesichtspunkten aus notwendig. Vergleichende Untersuchungen führten bei den filtrierbaren Infektionserregern zur Annahme gewisser, gesetzmäßig wiederkehrender Eigenschaften, die sich von ausschlaggebender Bedeutung für die Erklärung der hervorgerufenen Krankheitsbilder, ja für ihr Verständnis überhaupt erwiesen. In meiner demnächst erscheinenden Arbeit über „filtrierbare Infektionserreger" im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann habe ich auf diese Momente in Kürze hingewiesen; an dieser Stelle möchte ich auf sie etwas näher eingehen, da sie als Grundlage für die Erklärung mancher Tatsachen aus der Geschwulstpathologie herangezogen werden sollen. Ich bin mir dabei bewußt, den Weg der Hypothese betreten zu müssen, meine aber, daß wir das Unsichere mancher Anschauungen vorläufig gelten lassen sollten, falls wir dabei imstande wären, mit Hilfe bereits bekannter Faktoren zur deduktiven Erforschung bisher noch wenig geklärter Affektionen beizutragen oder letztere einem weiteren wissenschaftlichen Studium zugänglich zu machen.

Eine bemerkenswerte und sehr charakteristische Eigenschaft vieler filtrierbarer Infektionserreger, die bei ihnen in viel höherem Ausmaß ausgeprägt ist als etwa die Anpassung des Choleravibrio an den Darmtrakt oder des Gonococcus an die Harnröhre, stellt ihre spezifische Avidität zu entwickelungsgeschichtlich bestimmten Zellgruppen und Geweben dar. Erst das Zusammentreffen des Virus mit einem bestimmten Gewebsabschnitt, in dem offenbar für ersteres optimale Wachstumsbedingungen gegeben sind, dient als auslösendes Moment für das Auftreten der betreffenden spezifischen Krankheitserscheinungen, während, wie ich es bereits andernorts kurz angedeutet habe, andere Gewebe, zu denen das Virus keine Avidität besitzt, sich gewissermaßen „atreptisch" verhalten und der Erreger daselbst entweder zugrunde geht oder im Stadium des latenten Mikrobismus verbleibt. Die Erreger der Lyssa, der Geflügelpest (bei der Gans), der Poliomyelitis, der Meerschweinchenlähme etc. stellen neurotrope Vira dar. Das Wandern des Lyssa- oder des Poliomyelitisvirus nach Verletzungen oder nach künstlicher Infektion, beispielsweise in den Ischiadicus zentripetalwärts, und sein Hineingelangen ins Zentralnervensystem stellt einen ebenso gesetzmäßig ablaufenden Vorgang dar, wie etwa die für die Geflügelpest von Kleine und Möllers nachgewiesene Tatsache, daß das Virus aus dem Körper intramuskulär mit Hühnerpestvirus infizierter Gänse auf dem Blutwege ins Zentralnervensystem ein-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wandert, und daß das Blut nach einigen Tagen vollkommen avirulent wird [1]).

Hämotrope Erreger finden wir bei der Hühnerleukämie und bei der perniziösen Anämie der Pferde; sie bedingen vornehmlich eine Erkrankung des Blutes und der blutbildenden Organe und veranlassen eine Alteration der weißen, bzw. der roten Blutkörperchen.

Zu den organotropen Vira möchten wir die Erreger der Peripneumonie der Rinder, der Agalactia contagiosa, des Gelbfiebers und bis zu einem gewissen Punkt auch das Virus myxomatosum der Kaninchen rechnen. Die Infektion mit dem Agalaktievirus führt zum Auftreten einer polypösen Mastitis; bei der Pleuropneumonie der Rinder lokalisiert sich der Infektionserreger, unabhängig von der Insertionsstelle des Virus, in Lungen und Pleura; beim Gelbfieber treten schwere Leberveränderungen auf, und das Myxomvirus ruft in allen seinen Lokalisationen in der Haut und in den Parenchymorganen eine schleimartige Degeneration des Bindegewebes hervor.

Besondere, ausführlichere Erwähnung verdienen ferner die dermotropen Erreger, da hier der gesetzmäßige Vorgang meist außerordentlich leicht experimentell erzeugt und sein Ablauf im Hautorgan der genauesten Kontrolle stets zugänglich ist. Zu den dermotropen Infektionserregern rechnen wir das Virus der Vaccine-Variola, der Schafpocke, der Geflügelpocke und der Maul- und Klauenseuche, ferner wahrscheinlich auch das Virus der Samoapocke und der brasilianischen Pocke (Alastrim). Untersuchungen von v. Prowazek, Calmette und Guérin, Burnet, Lipschütz, Loeffler und Frosch, Nocard und Roux etc. zeigen übereinstimmend, daß die genannten Vira eine maximal gesteigerte Avidität zum Hautorgan besitzen und in der Regel (die Schafpocke zeigt auch Beziehungen zum Mesoderm) bloß in letzterem krankhafte Veränderungen des Gewebes durch ihre Anwesenheit und Vermehrung hervorrufen. Spritzen wir Kaninchen intravenös Vaccinevirus ein oder werden Tauben intravenös mit Geflügelpockenvirus vorbehandelt, so gelangt der Erreger in die Haut und erzeugt daselbst nach der durch einen mechanischen Reiz (Rasieren der Bauchhaut oder Skarifikation letzterer beim Kaninchen oder Rupfen der Federn bei der Taube) erfolgten „Aufschließung" der Haut das typische Krankheitsbild. Bei der Maul- und Klauenseuche haben Loeffler und Frosch nachgewiesen, daß bei intravenös injizierten Tieren das Virus rasch aus der Blutbahn verschwindet, um an den Hautstellen, an denen die Blasenbildung erfolgt, ausgeschieden zu werden. Aehnlich lehren die Versuche von Nocard bei der Schafpocke, daß die spontane Infektion durch Inhalation stattfindet; das in die Lungenalveolen gelangende Virus wird auf dem Blutwege der Haut zugeführt, wo es dann das typische Exanthem hervorruft.

Schließlich hätten wir noch einige filtrierbare Infektionserreger zu erwähnen, die, im Gegensatz zu den bisher angeführten, stets im Organismus, wenn auch oft nur temporär generalisierten Vira, ausschließlich lokalisierte Affektionen der Haut oder Schleimhaut darstellen, wir nennen hier die Erreger des Molluscum contagiosum, der Warzen und des Trachoms.

1) Zu den durch neurotrope Infektionserreger hervorgerufenen Krankheiten wäre möglicherweise auch die sympathische Ophthalmie zu zählen. Die strenge Lokalisation des krankhaften Prozesses im Bereiche des N. opticus würde dann ein Analogon einer anderen ebenfalls isolierten Infektion eines Gehirnnerven bei der labyrintären Erkrankung mit Geflügelpestvirus infizierter Tauben (Centanni) abgeben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus den bisherigen Ausführungen ersehen wir, daß bei einer Reihe von Infektionskrankheiten äußerst innig bestehende Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Gewebe sich nachweisen lassen, daß sich jedoch in dieser Hinsicht weitgehende Differenzierungen ergeben, je nach den Keimblättern, zu denen die Vira Avidität besitzen, und je nach Art der von ihnen ausgelösten Zell- und Gewebsreaktionen. Was diese betrifft, so begegnen wir neben den aus der Pathologie der meisten anderen Mikroben bekannten Bildern (akute und chronische Entzündungen mit Plasmazellenanhäufungen, degenerative Vorgänge etc.) Reaktionsarten des Organismus, die sich in wesentlich abweichender Form repräsentieren. Zunächst Zellhypertrophie und Zellvermehrung (allerdings beschränkter Art) im Rete Malpighi mit Bildung eigenartiger Einschlüsse (Guarnierische Körper, Molluscumkörper etc.) bei gewissen dermotropen Infektionserregern; ferner bemerkenswerte Gewebsreaktionen in Form einer enormen Vermehrung der weißen Blutkörperchen (im Blut und in den blutbildenden Organen) bei der Hühnerleukämie, oder mäßige Akanthose des Rete und hauptsächlich mächtige Hyperkeratose bei den Warzen etc.

Für die unten zu besprechenden Tropismen in der Geschwulstlehre erweisen sich aber von besonderer Bedeutnng namentlich die eigenartigen Formen der Gewebsreaktionen bei manchen organotropen Virusarten. Die im Blut kreisenden Erreger lokalisieren sich in bestimmten Organen oder Geweben und erzeugen daselbst charakteristische Veränderungen, z. B. die polypöse Mastitis bei der Agalactia contagiosa; beim Virus myxomatosum der Kaninchen stellt das Bindegewebe den Angriffspunkt des Virus dar, wobei es sowohl in der erkrankten Haut als auch in den befallenen Parenchymorganen zu einer schleimartigen Degeneration, mit Bildung großer, sternförmig verästelter Zellen, kommt.

Zusammenfassend können wir das Gesagte dahin ausdrücken, daß: 1) bei zahlreichen filtrierbaren Virusarten maximal gesteigerte, spezifische Aviditäten zu entwickelungsgeschichtlich bestimmten Geweben bestehen, und 2) daß bei vielen der genannten Infektionserreger die Art der Reaktionsfähigkeit des vom Virus befallenen Gewebes eine eigenartige, von den durch Bakterien oder Protozoen hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Bildern vollkommen abweichende ist.

Während die in den bisherigen Ausführungen gemachten Angaben experimentell begründet und anatomisch einwandfrei nachgewiesen sind und daher als wissenschaftlich gesichertes Gut betrachtet werden können, wollen wir, von den hier angeführten Faktoren ausgehend, den Versuch unternehmen, eine Brücke zu schlagen zu einer Reihe von Tatsachen, die in der Geschwulstlehre zum Teil namentlich in Untersuchungen der letzten Zeit bekannt geworden sind, und nachsehen, ob es möglich erscheint, sie unter demselben Gesichtswinkel wie die besprochenen filtrierbaren Virusarten zu analysieren, bzw. ob es gestattet ist, in der Erörterung der zwei scheinbar so divergierenden Materien gemeinsame Gesichtspunkte aufzustellen, die sich möglicherweise auch für das wissenschaftliche Studium der Geschwülste von Nutzen erweisen könnten.

Vorausgeschickt muß hier werden, daß die bösartigen Geschwülste — wir vermeiden hier und auch im Laufe der weiteren Ausführungen das Wort Carcinom (Krebs) — mit größter Wahrscheinlichkeit ätiologisch vollkommen verschiedenartige Affektionen darstellen, die nicht nur durch klinisches Verhalten und histologisches Substrat differieren, sondern vor allem auch bei den verschiedenen Tierarten oder selbst Tierrassen untereinander durchaus verschieden sind. Die Konsequenz dieser in früheren Arbeiten allzu wenig betonten Tatsache ist zunächst nicht nur die, daß

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wir mit dem Sammelnamen Carcinom überhaupt brechen, sondern daß wir von vornherein auf die Unmöglichkeit verzichten müssen, Anschauungen über die wahrscheinliche Genese und Aetiologie aller bisher bekannten bösartigen Geschwülste entwickeln zu wollen. Die hier vorzutragenden Anschauungen sollen daher bloß den bescheidenen Ansatz für das Studium einzelner Neubildungen abgeben und erst allmählich, auf Grund weiterer Untersuchungsergebnisse den Kreis der in diese Erörterungen einzubeziehenden Geschwülste erweitern.

Nachdem in vorliegender Arbeit ausschließlich auf Grund des vergleichenden Studiums der Neoplasmen mit den filtrierbaren Infektionserregern versucht werden soll, den Wegen einer möglichen Infektionsgenese mancher Geschwülste nachzugehen und die Faktoren zu eruieren, die für die Lokalisierung der betreffenden Geschwülste in den einzelnen Organen und Geweben Geltung besitzen können, so ist es klar, daß wir, trotz der supponierten Vielheit der Aetiologieen der Neoplasmen, uns hier ausschließlich mit der parasitären Frage zu befassen haben werden. Diese Frage, die seit jeher Gegenstand eifriger Diskussionen war, hat hauptsächlich in Borrel einen Vorkämpfer gefunden, der in zahlreichen Arbeiten als erster immer wieder auf gewisse Aehnlichkeiten im Bau der Geschwülste mit den von ihm als „épithélioses infectieuses“ bezeichneten Gruppe von Krankheiten (Vaccine, Geflügelpocke, Maul- und Klauenseuche etc.) hingewiesen hat. Auf diese Arbeit und auf die vor wenigen Jahren erschienene Mitteilung „Le problème du cancer“, in der auch die Literatur Berücksichtigung gefunden hat, sei an dieser Stelle ganz besonders verwiesen.

Versuchen wir nun den Momenten nachzugehen, die für die infektiöse Theorie mancher Geschwülste auf Grund der Untersuchungen der letzten Jahre angeführt werden können.

Sehen wir zunächst vom klinischen Verlauf der bösartigen Geschwülste vollkommen ab, so war bisher unter anderen Momenten namentlich die sehr weitgehende Differenz in den histologischen Substraten der Geschwülste einerseits und andererseits der durch Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten hinderlich gewesen für die Auffassung der infektiösen Genese der Neoplasmen. Im Gegensatz zu bakteriellen Affektionen können wir aber bei den filtrierbaren Virusarten eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Abwehrreaktionen des Gewebes nachweisen. Man überlege, welch weitgehende Differenzen bestehen zwischen dem Bau eines Tuberkels, eines Leproms oder eines Furunkels etc. einerseits und dem histologischen Substrat der polypösen Mastitis (bei der Agalactia contagiosa), der mächtigen Hyperkeratose (bei den Warzen), der ausgeprägten Akanthose des Rete Malpighii (bei der Geflügelpocke etc.), der enormen Vermehrung der weißen Blutkörperchen (bei der Hühnerleukämie) andererseits! Nimmt man auf Grund der hier angeführten Tatsachen einen, wenn ich so sagen darf, weniger dogmatischen Standpunkt in der Beurteilung der durch zweifellose Infektionserreger bedingten pathologischen Gewebsalterationen ein, so wird man auch in der Deutung der histologischen Substrate der Geschwülste kein zwingendes Argument gegen die Möglichkeit einer parasitären Aetiologie der Geschwülste erblicken können. Diesen Standpunkt hatte bereits Borrel vertreten, als er schrieb: „Pourquoi ne pas admettre comme possible — et par principe — qu'à des virus encore inconnus peuvent correspondre des lésions spéciales, dont la raison d'être sera expliquée plus tard?“

War man im allgemeinen früher geneigt, den Ergebnissen der histologischen Untersuchung der Tumoren keinerlei für die Entscheidung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ihrer Aetiologie maßgebende Rolle zuzuschreiben, so scheinen gewisse aus der letzten Zeit stammende Angaben über histologische Umwandlungen, z. B. aus Carcinom in Sarkom und umgekehrt, geradezu für die parasitäre Genese zu sprechen, in der Annahme einer Reizübertragung beispielsweise von eingebrachten Sarkomzellen auf Epithelien der Nachbarschaft (Fälle von Sticker und Lewin).

Entscheidende Bedeutung für die Frage der parasitären Natur der Geschwülste (oder, besser gesagt, einzelner Geschwülste) müßte natürlich dem Nachweise ihrer Kontagiosität bzw. der Möglichkeit ihrer künstlichen Uebertragung zukommen. Die Frage der Kontagiosität betreffend sei erwähnt, daß die, wie es scheint, fast fehlende spontane Uebertragungsmöglichkeit der Geschwülste von einem Individuum auf ein zweites durchaus nicht mit zwingender Logik gegen die parasitäre Theorie angeführt werden darf, nachdem Infektiosität und Kontagiosität bekanntlich keinesfalls einander stets vollkommen deckende Begriffe darstellen; kennen wir doch sicher infektiöse Prozesse, von denen geringste Mengen des pathologischen Substrates (beispielsweise des Hühnerpestvirus) im Experiment die letale Infektion bewerkstelligen können, während die spontane, direkte Uebertragung in der Regel vermißt wird; wahrscheinlich müssen noch uns unbekannte Zwischenwirte (Borrel) oder besondere Modalitäten zur Erzeugung der betreffenden Krankheiten in Wirksamkeit treten.

Die in den Untersuchungen verschiedener Autoren (Behla, Werner etc.) enthaltenen Mitteilungen über gehäuftes Auftreten bösartiger Geschwülste in einzelnen Ortschaften oder Häusern finden bekanntlich ein Pendant in den Berichten Borrels. Dieser Forscher hatte mehrfach die interessante Beobachtung gemacht, daß in gewissen von tumorkranken Mäusen bewohnten Käfigen ein spontanes gehäuftes Vorkommen von Mammacarcinomen bei vorher gesunden Mäusen sich eingestellt hatte, und diese Beobachtung konnte von einzelnen Autoren (Gaylord und Clowes, Ascher, Michaelis etc.) bestätigt werden, — ein Moment, das zweifellos bei der Beurteilung der parasitären Aetiologie der Geschwülste nicht übersehen werden darf.

Von Wichtigkeit ist ferner die Frage, ob die in den Untersuchungen von Morau, Jensen, Borrel etc., namentlich aber in jenen Ehrlichs zu so hoher Vollkommenheit herangebildeten künstlichen Uebertragungen der Geschwülste als Infektion im bakteriologischen Sinne oder als Gewebstransplantation gedeutet werden dürfen? Nachdem stets zur Erzeugung neuer Geschwülste intakte Tumorzellen übertragen werden mußten, die, mit lebhafter Wucherungsfähigkeit ausgestattet, das Angehen der Geschwulst „aus sich heraus“ bedingten, war man bisher geneigt, die Möglichkeit einer echten Infektion zu verneinen. Um so bemerkenswerter erscheinen mir einige Angaben Uhlenhuths, die bisher, trotz der ihnen zweifellos zukommenden Bedeutung, von keiner Seite Beachtung gefunden haben. Uhlenhuth berichtete über ein virulentes Rattensarkom (histologisch ein großzelliges Spindelzellensarkom), das sich nicht nur durch die gewöhnlichen Methoden der Transplantation (subkutane Einverleibung kleiner Tumorfragmente etc.) auf gesunde Tiere übertragen ließ, sondern die biologisch besonders interessante Eigenschaft besaß, schon durch bloßes Einreiben der rasierten Haut oder nach Einreiben skarifizierter Hautstellen das Angehen des Tumors zu bewirken. Diese außerordentlich leichte kutane Impfbarkeit des Tumors stellt ein Pendant zu der uns wohlbekannten Möglichkeit der Einimpfung belebter Keime (Pestbacillus, Eiterkokken,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vaccine, Taubenpocke etc.) in die verletzte Oberhaut dar und könnte verleiten, auch im Uhlenhuthschen Fall die Uebertragung als echte Ueberimpfung zu deuten. Da wir aber dem Einwand nicht begegnen können, daß es sich dabei auch um die Einbringung einzelner, lebender, intakter Tumorzellen gehandelt haben mag, werden wir, im streng bakteriologischen Sinne, von einer Keimübertragung nur dann sprechen können, wenn es gelingen sollte, die künstliche Erzeugung von Neoplasmen und ihre Fortführung in Generationen durch die Einverleibung vollkommen zellfreien Tumormateriales zu erreichen. Dieses Ziel schwebte schon 1905 Haaland vor, als er im Borrelschen Laboratorium versuchte, durch die Einimpfung von Berkefeld-Filtraten Carcinome bei Mäusen hervorzurufen. Bloß bei einer Maus wurde das Auftreten eines Carcinoms einige Zeit nach der Filtratimpfung, jedoch nicht an der Impfstelle, sondern an der Vulva beobachtet. Seit Haaland ist der Filtration durch bakteriendichte Filter keine Aufmerksamkeit mehr geschenkt worden, bis es P. Rous gelang (1911), ein sehr virulentes, bei Hühnern auftretendes Sarkom auch mittels Berkefeld-Filtraten auf gesunde Tiere zu übertragen. Durch diesen Nachweis der Filtrierbarkeit des Hühnersarkomvirus ist — die Richtigkeit der Rousschen Angaben vorausgesetzt — streng genommen, nur für diese Geschwulst der infektiös-parasitäre Charakter erbracht. Auch wäre ferner noch die Sarkomnatur der benützten Hühnergeschwulst vollkommen sicherzustellen, nachdem bekanntlich auch für das Stickersche Lymphosarkom des Hundes die Ansichten über seine echte Tumornatur geteilte sind. Vom Standpunkt der in dieser Arbeit niedergelegten Anschauungen würde ich aber diesen auf Grund histologischer Untersuchungen sich regenden Zweifeln keine entscheidende Bedeutung beilegen, nachdem die Uebergänge von den infektiösen Granulationsgeschwülsten zu den sogenannten echten Neoplasmen wohl allmähliche sein dürften und es histologisch in dem einzelnen Falle auch unmöglich sein kann, eine sichere Entscheidung zu treffen.

Nachdem es wenig wahrscheinlich ist anzunehmen, daß das Hühnersarkom biologisch ganz vereinzelt in der Pathologie der Neoplasmen dasteht, ist zu erwarten, daß ähnliche Versuchsergebnisse auch bei einer Reihe anderer Geschwülste werden gewonnen werden. Falls das Experiment zur Bestätigung dieser Ansicht führen sollte, werden wir eine Reihe bösartiger Geschwülste als infektiöse Neubildungen betrachten dürfen, deren Virus infolge seiner außerordentlichen Kleinheit und höchstwahrscheinlich infolge eines eigenartigen Aggregatzustandes (ähnlich wie dies für das Hühnerpestvirus von Lode und Gruber supponiert wird) die Eigenschaft besitzen könnte, die Poren der bakteriendichten Filter zu passieren. Wir würden hierdurch auch zur Erörterung der Frage gelangen, ob gewisse, für die bisher bekannten filtrierbaren Infektionserreger charakteristische Erscheinungen auch für die Entstehung der Geschwülste Geltung besitzen bzw. ob beide, wie bereits erwähnt, im ersten Augenblick so verschiedenartigen Materien eine Betrachtung von gemeinsamen Gesichtspunkten vertragen. Bereits von Borrel wurde 1903 in seiner vorzüglichen Studie „Les épithélioses infectieuses et les épithéliomes“ darauf hingewiesen, daß die krebsartigen Neubildungen gewisse Aehnlichkeiten zu den von ihm untersuchten „Epitheliosen“ (Vaccine, Schafpocke, Maul- und Klauenseuche etc.) besitzen, weitere literarische Angaben konnte ich über dieses Thema nicht auffinden, nachdem durch den dogmatischen Standpunkt der pathologischen Anatomen die weitere Verfolgung der parasitären Theorie der Neoplasmen in den

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund getreten war. Ich will daher hier versuchen, namentlich auf Grund der Untersuchungen der letzten Zeit, dem Parallelismus gewisser den Neoplasmen und den filtrierbaren Infektionserregern zukommenden Eigenschaften nachzugehen. Bei letzteren hatten wir besonders das Vorhandensein spezifischer Aviditäten zu entwickelungsgeschichtlich bestimmten Geweben hervorgehoben und darauf hingewiesen, daß auch die Zell- und Gewebsreaktion auf die Invasion des filtrierbaren Virus bereits gewisse charakteristische, jedoch von den bei Infektionen mit Bakterien oder Protozoen auftretenden pathologisch-anatomischen Bildern abweichende Bilder zeigt. Bei den Geschwülsten scheint uns auch die Annahme berechtigt zu sein, daß ähnliche, aber noch viel innigere Beziehungen zwischen dem krankheitsmachenden, wahrscheinlich belebten Virus und dem Gewebe bzw. den Zellen bestehen, in dem Sinne, daß ersteres streng und spezifisch „cellulotrop“ [1]) ist. Entsprechend der Pluralität der Geschwülste wäre hier nicht nur zwischen Vira, die zur Epithelzelle, und solchen, die zu den Abkömmlingen des Mesoderms vorwiegende spezifische Aviditäten besitzen, zu unterscheiden, sondern innerhalb jeder dieser Hauptgruppen müßte man eine große Reihe untereinander verschiedener, biologisch differierender Geschwulsterreger annehmen, — eine Ansicht, die sich auch mit den aus klinischen Erfahrungen und anatomischen Untersuchungen gewonnenen Ergebnissen würde vereinbaren lassen. „Cellulotrop“ wäre dann der Ausdruck für strenges Gebundensein des Geschwulstagens an die Zelle, die, durch ersteres zur Wucherung angeregt, zunächst das Substrat des Primärtumors erzeugt. Durch weitere, sehr rasch vor sich gehende Vermehrung des Virus würden immer neue Zellen infiziert, die wieder in Wucherung geraten, wodurch infolge mechanischer Verhältnisse in den Lymphgefäßen und in den interstitiellen Bindegewebsspalten eine weitere Fortsetzung des Tumorwachstums, Infarzierung der Lymphgefäße und Metastasierung der Drüsen etc. sich einstellen müßte oder durch Einbruch in Blutgefäße und Verschleppen Virus beherbergender Zellmassen die Möglichkeit der Verallgemeinerung der Geschwulst, der Metastasierung in den Organen etc. schaffen würde. Diese obligate „symbiocelluläre“ (v. Prowazek) Existenz des Erregers stellt einen wichtigen, wenn auch nur graduellen Unterschied zum diesbezüglichen Verhalten mancher filtrierbarer Infektionserreger dar. Spritzen wir Kaninchen eine geringe Menge des Myxomvirus ein, so erfolgt eine Generalisierung des Virus im Organismus, jedoch erkrankt in spezifischer Weise nur eine Gewebsart sowohl in der Haut als auch in den befallenen Parenchymorganen (Milz etc.), nämlich das Bindegewebe. Auf die intravenöse Injektion mit Vaccine oder Geflügelpockenvirus etc. treten Hautveränderungen auf, und das Blut enthält nur geringe Virusmengen oder wird selbst avirulent. Bei diesen filtrierbaren Infektionserregern ist jedoch der Zelltropismus des Virus nicht derart obligat, daß nicht auch mit zellfreien Filtraten die Infektion herbeigeführt werden könnte, während bei den Tumoren offenbar die optimalen Uebertragungsverhältnisse das Vorhandensein bereits befallener Wirtszellen d. h. intakter Tumorzellen erheischen. Indes zeigen die Filtrationsversuche von Rous mit Hühnersarkom, daß unter Umständen der obligate Zelltropismus auch durchbrochen werden kann. Zum Angehen des Sarkoms genügte jedoch meist

1) Bemerkenswert ist der Nucleotropismus bei manchen filtrierbaren Infektionserregern (Myxomkrankheit der Kaninchen, Gelbsucht der Seidenraupen), wodurch es zur Virusansiedelung im Kern kommt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Einverleibung der Berkefeld-Filtrate nicht, sondern es war notwendig, durch ein gleichzeitig gesetztes Trauma (oder durch Injektion von Diatomaceenerde) eine Zellenschädigung hervorzurufen, um positive Impfresultate zu erlangen.

Dieser Vorgang bietet weitgehende Analogieen mit Tatsachen aus der Lehre von den filtrierbaren Vira. Das intravenös einverleibte Vaccine- oder Geflügelpockenvirus gelangt in die Haut, bleibt jedoch daselbst inaktiv und erst durch Einwirkenlassen eines mechanischen Traumas, wodurch ein „Aufschließen" der Epidermis erzielt wird, gelangt der Erreger zur Entfaltung seiner spezifischen biologischen Eigenschaften und zur pathologischen Beeinflussung des Hautorgans. Beim Hühnersarkom bleibt das Filtrat unwirksam, bis der gesetzte mechanische Reiz zur Virusverankerung an normale an Ort und Stelle befindliche Bindegewebszellen führt, die durch das obligat-symbiozelluläre Agens in Wucherung geraten und die Geschwulst entstehen lassen.

Die bei den geschilderten Vorgängen eine Rolle spielenden Momente können hypothetisch zur Erklärung einer Reihe von aus der Geschwulstpathologie bekannten Tatsachen herangezogen werden, die sich bisher unserem Verständnis größtenteils entziehen mußten. Das Auftreten von Geschwülsten (und Metastasen) nach vorausgegangenem Trauma, und zwar sowohl von Sarkomen als auch von Carcinomen und des weiteren die Tendenz mancher Geschwülste, sich in bestimmten Parenchymorganen (Leber, Ovarium, Hoden etc.) primär anzusiedeln, können im Lichte unserer hier entwickelten, hypothetischen Anschauungen eine wissenschaftliche Erklärung finden. Daß die hier aufgerollten Fragen einem experimentellen Studium zugänglich gemacht werden können, darüber belehren uns einige interessante Versuche von Lubarsch, die auch weiter zeigen, wie wenig überhaupt diesen Fragen bisher experimentelle Würdigung zuteil geworden ist.

Nach den Ausführungen von Lubarsch können Traumen auf einen Tumor verschlimmernd einwirken, indem sie das Wachstum beschleunigen, die Bildung von Metastasen herbeiführen und selbst die Lokalisation der Metastasen bestimmen. Lubarsch berichtet über einen Fall, in dem mehrere Monate nach einem Trauma des linken Unterarmes sich daselbst ein Tumor entwickelte, der sich später als Metastase eines Speiseröhrenkrebses herausstellte. Besonders lehrreich sind jedoch die Ergebnisse einiger experimenteller Untersuchungen dieses Forschers. Bei Mäusen, die mit solchen Krebsstämmen geimpft waren, die bisher noch niemals Metastasen gemacht hatten, wurden, nachdem die subkutanen Tumoren sich zu Knoten von Pflaumen- oder Walnußgröße entwickelt hatten, Knochenbrüche angelegt oder kleine Stiche in die Leber gemacht. Während es an den Stellen der Knochenbrüche niemals zur Metastasenbildung kam, entwickelten sich an den Stellen der Leberstiche in 2 Fällen kleine metastatische Knötchen. Es war also gelungen, an vorher gewählten Stellen das Auftreten von Metastasen experimentell zu bewirken, — ein Pendant zu den bekannten Hautreizphänomenen bei der Vaccine (Calmette und Guérin, v. Prowazek etc.), Geflügelpocke (Burnet, Lipschütz etc.) u. a. Bei diesen Affektionen kreist das Virus (manchmal nur temporär) im Organismus, lokalisiert sich in bestimmten Organen, zu denen es eine maximal gesteigerte, spezifische Avidität besitzt und wird durch mechanische Reize zur Entfaltung seiner biologischen Eigenschaften veranlaßt. Bei den Neoplasmen könnten wir ebenfalls supponieren, daß das Virus im Organismus kreist, und zwar infolge des obligaten Zelltropismus innerhalb der von ihm befallenen Wirtszellen und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:56 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß die Metastasen den Ausdruck des Haftens derartiger Zellen, meist an geschädigten Gewebsstellen (locus minoris resistentiae) abgeben. Daß übrigens auch bei den experimentellen Mäusecarcinomen Tumorzellen in den Kreislauf gelangen, hatten bereits die Untersuchungen von Borrel und Haaland bewiesen, die in den Lungen bloß mikroskopisch nachweisbare Metastasen finden konnten. Aehnlich wäre auch im Sinne unserer Anschauungen das Auftreten von Primärtumoren in Parenchymorganen, im Anschluß an äußerliche Schädigungen oder innere Ursachen (beispielsweise Stoffwechselstörungen bei Lebercarcinomen etc.) oder auch im Anschluß an uns derzeit vollkommen unbekannte okkasionelle Momente zu erklären.

Dem in dieser Arbeit ausgeführten weitgehenden Parallelismus zwischen filtrierbaren Infektionserregern und malignen Neoplasmen fügen sich auch folgende zwei Tatsachen ungezwungen ein: zunächst die Eigenschaft dieser so verschiedenartig sich darbietenden Materien, tiefe Kältegrade durch lange Zeit ungeschädigt zu vertragen, und ferner die, ihre Virulenz in Glyzerin zu bewahren. Es ist anzunehmen, daß bei konsequenter Durchführung paralleler Untersuchungsserien noch eine Reihe anderer gemeinsamer Momente sich wird feststellen lassen.

Bieten die hier vorgetragenen Ansichten Ausblicke für die weitere Erforschung der Geschwülste und auf welche Arbeitsmethoden weisen sie hin als förderlich zum wissenschaftlichen Studium der Neoplasmen? Das experimentelle Studium der Geschwülste von ausgesprochen bakteriologischen, in praxi noch gar nicht bewiesenen Gesichtspunkten hat bereits lehrreiche Einblicke in manche dunkle Punkte der Geschwulstlehre geliefert, wofür die meisterhaften Versuche Ehrlichs und Apolants, Haalands und anderer Forscher über Immunität, über die Ausschaltung eines Bestandteiles von Mischtumoren etc. angeführt seien.

Wenn wir hier den weitgehenden Parallelismus im Studium der Neoplasmen und der filtrierbaren Infektionserreger als Arbeitshypothese akzeptieren, so ist es klar, daß wir den bakteriologischen Weg weiter werden verfolgen müssen, wobei wir durch die schärfere Formulierung der Arbeitshypothese auch die Arbeitsmethoden genau vorgezeichnet finden. (Untersuchungen mittels der Filtrationsmethoden, Kombination letzterer mit der Ultrafiltration, Virusanreicherung auf Kolloidfiltern, möglichst wechselnde Impfungsarten behufs Feststellung der bei einzelnen Geschwulstarten abweichenden Zelltropismen, Filtrationsnachweis beispielsweise durch Feststellung der Immunität mittels Nachimpfung mit virulentem Material nach den bekannten Methoden bei Vaccine etc., mikroskopische Untersuchungen mit den aus dem Studium der Strongyloplasmen bekannten Methoden etc. etc.) Die Existenzberechtigung unserer Arbeitshypothese müßte man gelten lassen, selbst wenn es mit ihrer Hilfe auch nur gelingen sollte, eine Vereinfachung und Einschränkung des weiten Arbeitsgebiets zu erreichen und von der großen Zahl der bisher bekannten Geschwülste eine Reihe von Neoplasmen (oder ihnen nahestehenden Infektionsgeschwülsten) mit bakterieller Aetiologie abzugrenzen. Vielleicht gelingt es dann in der Erforschung der Aetiologie der malignen Tumoren neue Ergebnisse zu erringen.

Wien, Ende Dezember 1912.

Literatur.

1) Apolant, Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. (Handbuch v. Kolle-Wassermann.)
2) Ascher, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912.
3) Borrel, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. u. Bull. de l'Inst. Pasteur. 1907.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4) Burnet, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906.
5) Calmette u. Guérin, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901.
6) Haaland, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.
7) Lewin, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912.
8) Lipschütz, Ueber Dermotropismus etc. (Handb. d. pathog. Protoz. von v. Prowazek. 1911. u. Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 46 u. 48.
9) Loeffler u. Frosch, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. 1898.
10) Lubarsch, Med. Klinik. 1912.
11) v. Prowazek u. Yamamoto, Dtsche med. Wochenschr. 1909.
12) Rous, P. Americ. Assoc. f. Cancer Res.; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912.
13) Uhlenhuth, Händel u. Steffenhagen, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1910.
14) Werner, Statistische Untersuchungen über das Vorkommen des Krebses in Baden etc. Tübingen 1910.

Nachdruck verboten.

Quelques observations sur le dimorphisme de Trypanosoma Pecaudi.

[Laboratoire de M. le prof. Mesnil, Institut Pasteur.]

Par le Dr. **M. Ogawa,** Fukuoka (Japan).

Avec 3 figures.

Au cours de l'infection de Trypanosoma Pecaudi, virus de la Baleri, chez les animaux, le parasite se présente sous deux formes différentes, l'une longue et effilée, l'autre courte et trapue[1]). Au début des recherches sur la Baleri, Pécaud était incliné à croire qu'il s'agissait bien, au point de vue morphologique, d'une infection double due à deux trypanosomes d'espèces distinctes, mais il n'a jamais pu appuyer son hypothèse sur des preuves.

Il était donc intéressant de rechercher, par la méthode biométrique, le rapport existant entre l'allure de l'infection et l'apparition des deux formes du Trypanosome dans le sang des animaux en expérience. Pour cela, nous avons employé des cobayes et des souris inoculés de ce virus. Je résume simplement mes observations ci-dessous.

Au cours de l'infection, on peut constater une proportion remarquable entre le nombre des formes longues et celui des formes courtes.

Ce sont les formes longues et les formes de division qui apparaissent d'abord dans le sang. Les formes courtes se présentent seulement quelques jours après l'apparition des premières formes.

Quand la maladie dure assez longtemps comme chez les cobayes, dès la période moyenne, les formes courtes se présentent en nombre notable. Puis dans la dernière période de l'infection, ce sont de nouveau les formes longues qui dominent.

Chez les animaux qui succombent rapidement (c'est l'ordinaire pour les souris et l'exception pour les cobayes), les formes longues sont en nombre bien supérieur à celui des autres pendant tout le cours de l'infection.

Cobaye No. 76 du poids de 440 grammes est inoculé avec le Trypanosoma Pecaudi le 15 juillet 1912. L'inoculation est faite sous la peau avec le sang d'un cobaye fortement infecté. Le 18 juillet, à l'examen microscopique du sang pris à l'oreille, les Trypanosomes sont extrêmement rares. Les parasites, dès leur apparition, se multiplient

1) Voir en particulier Laveran. (Ann. Inst. Pasteur. T. 21. 1907.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

constamment. Cependant, ils diminuent notablement du 23 au 25 juillet. Le 31 juillet, l'animal meurt. On a constaté, à la dernière période de l'infection, une augmentation considérable du nombre des parasites.

Cobaye No. 18 du poids de 495 grammes est inoculé sous la peau le 12 août 1912. Les Trypanosomes apparaissent dans le sang le 15 août. Le cobaye succombe le 19 août.

L'étude biométrique montre très distinctement le rapport existant entre l'allure de l'infection et le nombre des deux formes du Trypanosome chez ces deux cobayes.

Les Trypanosomes (dans les préparations fixées à l'état humide aux vapeurs osmiques et colorées au Giemsa) ont été projetés à un grossissement de 2000 diamètre à l'aide de la chambre claire et mesurés avec un curvimètre d'un millimètre d'entre-dent ($^1/_2$ μ par conséquent). La longueur a été prise dans l'axe du corps de l'extrémité postérieure au bout du flagelle libre. Au mesurage, j'ai absolument négligé les formes de division. 100 Trypanosomes par jour de l'infection, chez le cobaye No. 76, du 20 au 29 juillet, au total 1000 individus, et chez le cobaye No. 18, du 17 au 18 août, au total 200 individus ont été examinés.

Tableau I.

Cobaye No. 76	Longueur en μ																		
	12	12,5	13	13,5	14	14,5	15	15,5	16	16,5	17	17,5	18	18,5	19	19,5	20	20,5	21
Au total	9	7	12	14	17	19	21	26	16	20	18	19	13	16	25	21	33	18	33
%	0,9	0,7	1.2	1,4	1,7	1,9	2,1	2,6	1,6	2,0	1,8	1,9	1,3	1,6	2,5	2,1	3,3	1,8	3,3

Cobaye No. 76	Longueur en μ																		
	21,5	22	22,5	23	23,5	24	24,5	25	25,5	26	26,5	27	27,5	28	28,5	29	29,5	30	30,5
Au total	22	42	36	30	33	57	47	63	59	45	42	39	22	28	20	24	14	11	4
%	2,2	4,2	3,6	3,0	3,3	5,7	4,7	6,3	5,9	4,5	4,2	3,9	2,2	2,8	2,0	2,4	1,4	1,1	0,4

Cobaye No. 76	Longueur en μ				
	31	31,5	32	32,5	
Au total	2	1	1	1	1000
%	0,2	0,1	0,1	0,1	

Tableau II.

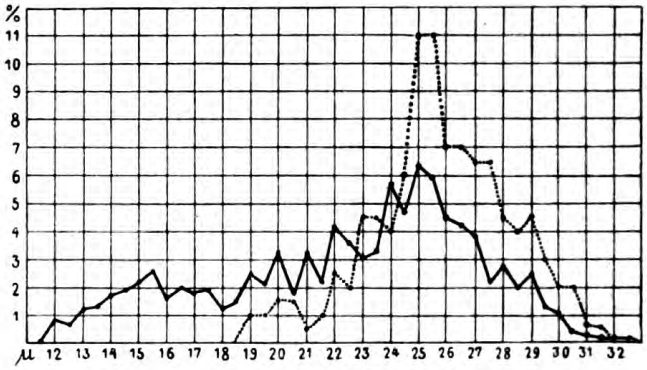
Cobaye No. 18	Longueur en μ															
	19	19,5	20	20,5	21	21,5	22	22,5	23	23,5	24	24,5	25	25,5	26	26,5
Au total	2	2	3	3	1	2	5	4	9	9	8	12	22	22	14	14
%	1	1	1,5	1,5	0,5	1	2,5	2	4,5	4,5	4	6	11	11	7	7

Cobaye No. 18	Longueur en μ										
	27	27,5	28	28,5	29	29,5	30	30,5	31	31,5	
Au total	13	13	9	8	9	6	4	4	1	1	200
%	6,5	6,5	4,5	4	4,5	3	2	2	0,5	0,5	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Le tableau III donne la représentation graphique des résultats de mes observations.

Tableau III.



Les dimensions des Trypanosomes en μ sont les suivantes:

Formes longues-effilées: 24—34 μ de long, 1—1,5 μ de large.

Formes courtes-trapues sans flagelle libre: 12—20 μ de long, 2,5—4 μ de large.

Formes intermédiaires munies d'un flagelle court: 21—23 μ de long, 1,5—2 μ de large.

Je dois noter encore un fait morphologiquement très intéressant. Dans l'étude morphologique de Trypanosoma rhodesiense, Stephens et Fantham[1]) ont décrit, chez les rats infectés, une forme particulière dont le noyau est situé tout près de l'extrémité postérieure. Récemment Yorke et Blacklock[2]) ont observé la même forme également chez Trypanosoma equiperdum. Chez Trypanosoma Pecaudi, j'ai noté aussi, à la suite de Wenyon[3]), Laveran et Natton-Larrier[4]) la présence du noyau postérieur.

Parmi les formes courtes-trapues dans le sang des cobayes infectés, se présentaient des individus avec le noyau situé près de l'extrémité postérieure (à une distance variable) (fig. 1 et 2) ou même, assez rarement, tout en arrière du blépharoplaste (fig. 3).

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Quant à la structure du protoplasme et du noyau des deux formes de Trypanosoma Pecaudi, on ne peut y trouver de différence en ce qui concerne la sexualité.

Décembre 1912.

1) Stephens and Fantham, On the peculiar morphology of a Trypanosoma etc. (Ann. of trop. Med. and parasit. IV. 1911.)

2) Yorke and Blacklock, A note on the morphology of a strain of Trypanosoma equiperdum. (Brit. med. Journ. 1912. No. 2696.)

3) Wenyon, Journ. of trop. Med. and Hyg. 1 juillet 1912.

4) in Laveran et Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. p. 745. Paris (Masson) 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Thoracocotyle croceus nov. gen., nov. sp.

[From the Department of Pathology, Columbia University New York.]

By Dr. **G. A. Mac Callum.**

With 4 figures.

A few specimens of a peculiar monogenetic trematode have been found clinging to the gills of the Spanish mackerel (Scomberomorus maculatus) bought during the winter in the New York markets. The form differs so markedly in its general structure and especially in its most striking character, the arrangement of the clinging apparatus from the allied genera Microcotyle, Gastrocotyle, Axine, Dactylocotyle that it seems proper to construct for it a special genus of which it forms the only known type species and the name chosen is suggested by the peculiar barrel-like or thorax-like arrangement of the chitinous ribs forming the skeleton of the suckers.

The worm is elongated measuring 4.5 mm $\times$ 0.75—0.9 mm, the anterior portion of the body being especially slender and round (it measures 2 $\times$ 0.2 mm) while the posterior part is flattened ventrally and provided with mobile margins which carry the suckers. Anteriorly, this margin projects somewhat on either side of an indentation and each wing is tipped with a sucker. There are eighteen to twenty suckers ranged along each side, varying somewhat in size, the larger ones being somewhere near the middle of the row and decreasing in size anteriorly and posteriorly. At the posterior extremity there are four small hooks arranged in two pairs. The anterior and innermost of these are long (0.22 mm) and but slightly curved with a long stalk and a stout cross-piece, while the terminal pair are short (0.12 mm) and sharply curved.

The suckers are wide at their outlet and narrower toward their stalk. They present almost the appearance of the skeleton of a human thorax viewed from the abdominal opening. There is a central chitinous rod, like the vertebral column from which ribs run round to meet with the upturned portion of the last or largest rib which itself runs to join the inner or posterior surface of the anterior end of the original vertebra-like rod which is bent over to form something resembling the sternum. Other rib-like structures cross in front to join the upcurved lowermost rib as is shown in the figures.

The worm is deeply pigmented with scattered granules of pigment diffusely placed through the parenchyma so that it is of a deep brown color. The skin is unarmed and no armature of spines is found either about the genital opening or the mouth.

The mouth is terminal and is guarded internally as in Microcotyle by two lateral suckers, like cheek pouches — there is a small weak muscular pharynx from which the short esophagus passes into two extremely thin walled lateral coeca which appear to extend far back into the body.

The genital pore is situated ventrally in the neck a short way behind the pharynx and is so inconspicuous that it could be made out only in section.

The pigment is so dense and the vitellarium lobules so abundant even up into the neck that nothing can be seen of the arrangement of

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

the genitalia except in serial sections. Reconstruction of several series of these shows that the male apparatus consists of a lobulated testicular mass which occupies nearly the whole dorsal part of the posterior half of the body. It is not divided up into small lobules as in the case of Microcotyle etc. but is a continuous mass which is merely indented. From it spermatozoa are carried by vasa deferentia, which could not

Fig. 1.

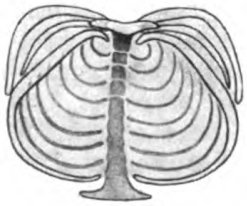


Fig. 3.

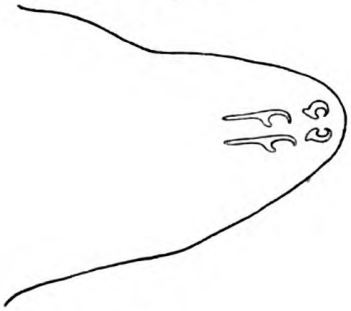


Fig. 4.

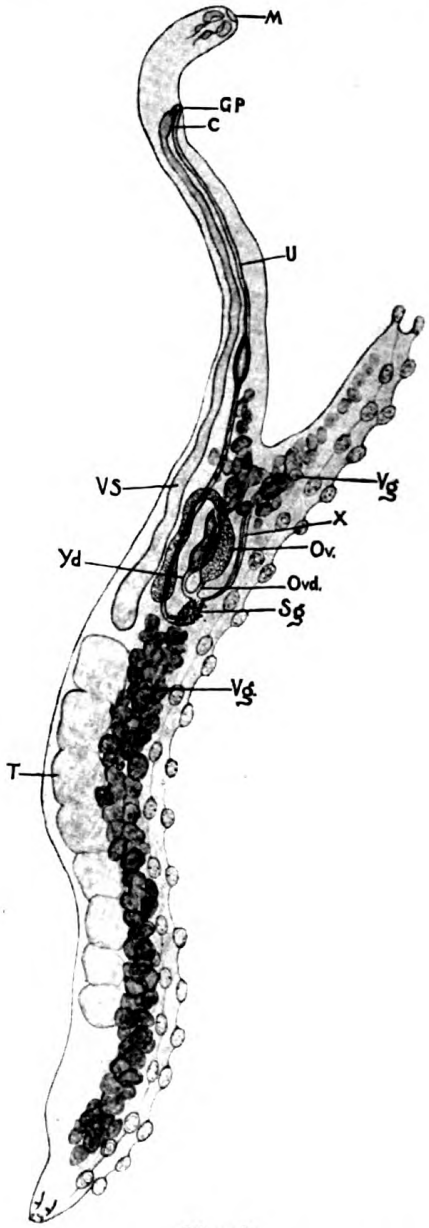


Fig. 2.

Fig. 1. Thoracocotyle croceus. Lateral view: neck twisted to show genital pore.

Fig. 2. Thoracocotyle croceus. Reconstruction to show genital organs etc. *M* Mouth with two oral suckers and pharynx; *G.P* Genital pore; *C* Cirrus; *v.s* Seminal vesicle; *U* Uterus with egg; *v.g* Vitelline gland; *Y.D* Yolk duct; *OV* Ovary; *OVd* Oviduct; *S.G* Shell gland; *t* Testis; *x* Muscular tube described in text.

Fig. 3. Thorax-like skeleton of sucker.

Fig. 4. Minute hooks at posterior extremity of body.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

be made out to a long bent and folded clubshaped sac with walls so thin that the spermatozoa can readily be seen through them. This sac runs forward to end in a muscular cirrus which is rather thin walled and which can apparently be everted.

The female apparatus is as follows:

Starting a short distance in front of the testicular mass and often extending up a little way into the neck is the elongated and tortuous ovary. From the end of this rather tubular structure, after it has turned back, there is given off a short muscular oviduct. This is quickly joined, as shown in the sketch, by one large duct from the vitellarium and then by a thickwalled muscular tube which runs forward close against the wall of the ovary. The conjoined tube gives a sharp turn through a mass of red staining cells, the shell gland, and starts forward to form the long straight uterus which accompanies the seminal vesicle to empty with the cirrus at the genital pore. The vitellarian duct is cylindrical as it runs forward but soon communicates widely with neighboring sac-like masses of the gland. It forms nothing to resemble the distinct long ducts which run laterally forward in Microcotyle. In four or five series of sections I could not trace the muscular tube referred to above to any orifice, for in every case it seemed to merely disappear toward the anterior level of the ovary. It may be a vagina but if so it is more independent of the yolk ducts than in the case of Microcotyle. The uterus is thinwalled but in it there may form three or four comparatively huge eggs with terminal chitinous filaments.

The vitellarium fills the whole remainder of the posterior part of the body. No dorsal vaginal aperture could be found although it seems probable that it may exist. The ova which are elliptical in form and provided with a rather thick horny wall measure 0.18×0.06 with a tapering filament at each end about 0.27 mm long.

Thoracocotyle nov. gen. Body elongated, with bilaterally placed ventral marginal clasping suckers extending along more than half the body length. Testicular mass, single, dorsal, with elongated seminal vesicle and protrusible cirrus. Ovary in single coil. Uterus elongated, opening anteriorly with cirrus through an unarmed genital pore. Ova three or four, large elliptical with terminal filaments.

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Vaccination gegen Rindertuberkulose an Laboratoriumstieren (Kaninchen, Meerschweinchen).

[Laboratorium für experimentelle Therapie: Prof. Dr. A. Bruschettini.]

Von Prof. Dr. **Bruschettini,** Genua[1]).

I. Das Problem der Vaccination gegen die Rindertuberkulose ist aus zwei Gründen interessant, erstens wegen der enormen Wichtigkeit desselben für die Nationalökonomie, zweitens infolge seiner Beziehung zu der Menschentuberkulose.

Ohne hier die Ansteckungsmöglichkeit der Rindertuberkulose für den Menschen besprechen zu wollen, besteht doch kein Zweifel darüber,

1) Mitteilung auf dem 1. Internationalen Kongreß de komp. Pathol. Paris, 17.—24. Oktober.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß eine Methode zur festen und dauerhaften Immunisierung der Rinder einen großen Fortschritt bedeuten wird.

Wenn wir die ersten Versuche zur Zeit der Entstehung der Bakteriologie unberücksichtigt lassen, so fängt die eigentliche interessante historische Periode der Vaccination großer Tiere mit dem Jahre 1902 an, als Behring sein aus menschlichen Tuberkelbacillen bestehendes Bovovaccin bekannt gegeben hat, dessen Virulenz für das Meerschweinchen nach jahrelangem Verweilen der Bacillen auf gewöhnlichen Nährböden fast bis Null herabgedrückt war. Diese Bacillen wurden den Rindern intravenös eingespritzt. Leider haben sich die durch diese Mitteilung erweckten Hoffnungen in der Praxis nicht bewährt, insofern als die übertragene Immunität unsicher und nicht dauernd, sogar manchmal gefährlich war wegen der möglichen Bacillenausscheidung durch das Euter während der Laktationsperiode.

Andere, nach dem Bovovaccin von verschiedenen Autoren empfohlene Methoden mit frischen Bacillen des Typus humanus, die auch intravenös injiziert werden sollten, haben keine besseren Resultate ergeben, und wurden sogar als gefährlicher anerkannt, wegen des langen Verweilens der Bacillen in den Organen der vaccinierten Tiere.

Die Vaccination durch die subkutane Injektion avirulenter Keime gibt auch ähnliche Resultate, wogegen die Vaccination durch Einführung in den Verdauungstraktus, besonders bei jungen Tieren, zu besseren Erfolgen führten, als die durch intravenöse Injektionen erzeugten. Da diese Resultate doch immerhin zweifelhaft waren, so wurden andere Verfahren der stomachalen Vaccination mit virulenten Bacillen des Typus bovinus vorgeschlagen. Wie man besonders aus den Versuchen von Calmette und Guérin entnehmen kann, ist die auf diese Weise erhaltene Immunität höher als diejenige, die nach anderen Verfahren herbeigeführt worden war, und die Bacillenausscheidung aus dem Organismus erfolgt viel schneller.

Das Problem war aber noch nicht gelöst, weshalb andere Vaccinationsmethoden mit durch Hitze abgetöteten, sensibilisierten (Methode Besredka), auf besonderen Nährböden modifizierten Bacillen (vor allen die Methoden von Calmette und Guérin mit Tuberkelbacillenkulturen auf glyzerinierter Rindergalle) vorgeschlagen worden sind. Letzteres Verfahren, welches bis jetzt auf dem Gebiete der experimentellen Forschung die besten Resultate zu verzeichnen hat, ist meiner Meinung nach auf die Notwendigkeit begründet, die wachs- und fettartige Hülle zu modifizieren, die den Tuberkelbacillus umgibt und die Verarbeitung bzw. Resorption seitens der Säfte des Organismus hindert.

II. Da ich mich seit Jahren mit der Bearbeitung eines Verfahrens für die spezifische Behandlung der menschlichen Tuberkulose beschäftige und ich überzeugt bin, daß nicht etwa mit Seris, sondern mit einem unschädlichen, vaccinierenden Stoff das erwünschte Ziel zu erreichen ist, so habe ich zahlreiche Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt, um die verschiedenen angegebenen Vaccinationsverfahren näher zu prüfen und um neue zu versuchen.

Meine Untersuchungen, die sowohl die menschliche als auch die Rindertuberkulose berücksichtigen, sind noch nicht ganz zum Abschlusse gelangt; was aber die Rindertuberkulose anbetrifft, so haben sie zu Resultaten geführt, die ich mitzuteilen für angebracht erachte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die zahlreichen Beobachter, die sich mit der Vaccinationsfrage gegen die Tuberkulose beschäftigt haben, konnten feststellen, daß die injizierten Tiere, wenn sie auch durch die Injektion anscheinend gesundheitlich nicht gestört werden, falls sie getötet werden, in den Organen, besonders in den Lymphdrüsen, Tuberkelbacillen beherbergen, und zwar entweder lebende oder virulente Bacillen, wenn sie in einem solchen Zustande einverleibt worden sind, oder noch erhalten und färbbar, wenn sie tot injiziert wurden, mit einem Wort, daß eine Auflösung und Resorption der Keime nicht stattgefunden hatte; daher die große Schwierigkeit, wenn nicht Unmöglichkeit, des Zustandekommens einer festen und dauerhaften Immunität.

Zuerst muß also der Tuberkelbacillus dem Angriffe der Organismussäfte zugänglich gemacht werden, damit er verarbeitet, resorbiert und wirklich ausgerottet werden kann.

Wie ich schon erwähnte, ist durch die Untersuchungen Calmettes und Guérins ein großer Fortschritt erzielt worden, da sie mit ihren periodisch auf glyzerinierten Kartoffeln mit Rindergalle gezüchteten Bacillen Modifikationen erhalten konnten, die sogar eine intravenöse Injektion von 100 mg ermöglichen, ohne zur Bildung mikroskopisch nachweisbarer Tuberkeln Anlaß zu geben, vielmehr eine beträchtliche Resistenz gegen darauffolgende intravenöse Injektionen virulenter Bacillen herbeiführen.

Diese hochinteressanten Beobachtungen Calmettes und Guérins sind in verschiedenen Zeitabständen erschienen, als ich schon ähnliche Untersuchungen angestellt hatte. Um die besseren Vaccinationsverfahren vergleichen zu können, nahm ich eine Reihe von Untersuchungen an Kaninchen und Meerschweinchen vor, wobei ich nur Methoden berücksichtigte, die als die wirksameren anerkannt worden waren, d. h.

a) Vaccination mit auf Glyzerin-Rindergalle-Kartoffeln gezüchteten Bacillen;

b) mit entfetteten Bacillen;

c) mit bei 60° C in ausgesprochen alkalischem Menstruum lange Zeit gehaltenen Bacillen;

d) mit zuerst in der Kälte mit entfetteten Stoffen behandelten und dann bei 60° C in alkalischer Lösung gehaltenen Bacillen;

e) mit auf 40° C mit Chloroform behandelten und dann in vivo mit Leukocyten zusammengehaltenen Bacillen (eigene Methode).

Mit Bacillen, die durch Erhitzung getötet worden waren, sind keine Untersuchungen ausgeführt worden, weil diese Methode bekanntlich zu fast negativen Resultaten führt. Man muß daher die Ausdauer mancher Autoren bewundern, die die Möglichkeit einer Vaccination vermittels der bei hohen Temperaturen (100—120° C) abgetöteten Bacillen zugeben.

Die bei solchen Temperaturen des Bakterienprotoplasmas vor sich gegangenen Veränderungen sind so tiefgreifende, daß die Bakterien beinahe völlig jedes vaccinierende Vermögen einbüßen. Man muß sich davon überzeugen, daß wir betreffs des Kochschen Bacillus nicht in derselben Lage sind, wie z. B. hinsichtlich der Typhus- oder Cholerabacillen. Für diese genügt ein kurzes Erhitzen auf 60°, um den Tod herbeizuführen, weshalb die Bakterienleiber das vaccinierende Vermögen (jedoch weniger als die lebenden Bacillen) beibehalten; die zum Töten des Tuberkelbacillus erforderliche Temperatur macht ihn unschädlich (aber nur bis zu einem gewissen Grade), bewirkt aber auch die Nutzlosigkeit der Inokulation desselben zum Zwecke der Immunisierung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei meinen Untersuchungen versuchte ich es nur mit der intravenösen und der subkutanen Einführung. Manchmal (siehe b, c, d) wurde auch die von Maragliano bei der Vaccination des Menschen gegen die Tuberkulose empfohlene intradermale Einspritzung versucht, doch wurde davon Abstand genommen, weil die Resultate völlig negativ ausgefallen sind.

III. Die Versuche wurden folgendermaßen ausgeführt: 7 Meerschweinchengruppen zu 24 Stück, deren Einzelgewicht 400—500 g betrug, wurden bei jedem Versuch verwendet, und zwar wurden 6 Gruppen vacciniert, während die siebente zur Kontrolle diente; bei jedem Versuche wurden 3 Gruppen intravenös und 3 subkutan behandelt. Daher kamen jedesmal zusammen 35 Gruppen in Betracht. Bei den Kaninchen wurden nur 3 Gruppen bei jedem Versuche verwendet; 2 wurden vacciniert, während die dritte zur Kontrolle blieb. Selbstverständlich wurden die Versuche nicht alle mit einem Mal ausgeführt, sondern nach den einzelnen Methoden verteilt.

Bevor ich die Beobachtungen und die erhaltenen Resultate angebe, will ich noch kurz die Ausführung der Vaccinationen beschreiben:

a) Auf glyzerinierter Gallekartoffel gezüchtete Bacillen wurden in einer Dosis von 1 mg in den Blutkreislauf oder 0,10 mg subkutan pro Kilogramm Körpergewicht injiziert, und zwar sowohl Kaninchen als Meerschweinchen.

b) Entfettete Bacillen (mit Petroleumäther geschüttelt), in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, wurden in einer Dosis von 0,50 mg subkutan und 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös eingespritzt.

c) Die auf Kartoffeln gezüchteten Bacillen wurden gesammelt, mit destilliertem, sterilem Wasser auf einem Papierfilter rasch gewaschen, sodann in 1-proz. NaOH-Lösung emulgiert, wobei dafür gesorgt wurde, daß die Emulgierung im Mörser mit Quarzpulver unter langsamem Zugießen der Lösung geschah; die so erhaltene Emulsion wurde durch Watte geschickt und dann im Wasserbad bei 60° C ca. 29 Stunden lang gehalten. Zur Injektion wurde sie mit destilliertem, sterilem Wasser so verdünnt, daß ein 0,5-proz. NaOH-Gehalt entstand. Von letzterer Emulsion wurden subkutan 1 und in den Blutkreislauf 0,1 ccm injiziert.

d) Es wurde so verfahren wie bei der vorigen Methode, aber die Bacillen wurden zuerst wie bei Gruppe b) entfettet.

e) Virulente Bacillen aus Kartoffelkultur wurden sorgfältig mit Quarzpulver und Chloroform emulgiert, durch mit Chloroform imprägnierte Watte filtriert, im Wasserbad bei 40° 12—18 Stunden lang gehalten; während dieser Zeit wurde das Chloroform 2—3mal gewechselt. Die Bacillen wurden wieder auf dem Filter gewonnen (es sind hierzu größere Mengen Bacillen nötig), schnell eingetrocknet und in NaCl-Lösung suspendiert in die Brusthöhle von Kaninchen eingespritzt, die vorher eine Injektion mit Aleuronat oder Mellins Food Emulsion erhalten hatten. Nach 12 Stunden wurde die Aleuronat- oder Mellins Food-Injektion wiederholt; nach anderen 12 Stunden wurde das Tier getötet; aus ihm wurde das Exsudat aseptisch entnommen und lange Zeit mit Quarzpulver und der doppelten Menge 0,80-proz. NaCl-Lösung in Wasser sorgfältig verrieben; danach wurden wenige Tropfen Chloroform zugesetzt und die Flüssigkeit wurde 24 Stunden bei 37° C gehalten und zentrifugiert.

Die erhaltene Flüssigkeit wurde, nachdem die Sterilität derselben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geprüft worden war, in einer Dosis von 1 ccm pro Kilogramm subkutan und 0,1 ccm intravenös injiziert.

Die mikroskopische Prüfung des Exsudates ergab das Vorhandensein einer enormen Menge von Leukocyten, die schwach rosarot gefärbte Tuberkelbacillen enthalten; selten kamen freie Bacillen vor, sehr selten solche, die noch ziemlich gut gefärbt waren.

Bei den an den so behandelten Tiergruppen gemachten Beobachtungen wurde die Anwesenheit von Agglutininen, Präzipitinen, Opsoninen, Antikörpern nach den uns bekannten üblichen Methoden berücksichtigt, und diese Beobachtungen wurden auch an Tieren, die einfach mit virulenten Tuberkelbacillen injiziert worden waren, vergleichsweise gemacht.

IV. Aus den sehr zahlreichen Versuchen muß ich den Schluß ziehen, daß der Gehalt des Blutes an agglutinierenden, präzipitierenden usw. Bestandteilen bei den vaccinierten Tieren nicht erheblich höher als bei den künstlich tuberkulös gemachten Tieren war. Wird die Prüfung in einem einzelnen Falle ausgeführt, so werden wir manchmal nennenswerte Unterschiede finden; wird die Untersuchung dagegen mehrmals wiederholt, so daß es möglich ist, aus den verschiedenen Resultaten Prozentzahlen zu ziehen, dann muß anerkannt werden, daß die Vermehrung der sogenannten Schutzstoffe im Blute der vaccinierten Tiere ganz unbedeutend ist.

Trotzdem ist das Verhalten der einzelnen Tiere gegen eine Injektion mit lebenden und virulenten Bacillen ganz verschieden, und zwar sowohl bezüglich der Kontrollen, als auch anderer Gruppen; darunter lassen manche nur eine schwache Resistenz erkennen, andere wiederum sind lange Zeit hindurch widerstandsfähig, ja kommen sogar mit dem Leben davon.

Dies beweist, daß wir eine merkliche Immunität erhalten können, ohne daß dieselbe uns durch die Anwesenheit spezifischer Schutzstoffe im Blute angezeigt wird; kurz, wir haben eine histiogene Immunität, die auf aktivem Wege entstanden, daher fest und dauerhaft ist.

Die Vaccination mit entfetteten Bacillen (b) und mit bei 60° C in alkalischem Medium gehaltenen, nach Entfettung (c) oder ohne diese (d), haben annähernd ähnliche Resultate ergeben, nämlich genügend ausgesprochene Resistenz gegen Injektionen virulenter Bacillen; bedeutendere Resistenz bei Tieren, die mit entfetteten Bacillen behandelt worden waren, als bei den mit bei 60° C in alkalischer Flüssigkeit gehaltenen Bacillen behandelten Versuchstieren.

Alle 3 Tiergruppen haben aber sehr stark nach einer zweiten Injektion des vaccinierenden Stoffes reagiert, und besonders bei Gruppe b) zeigten sich die nach 4 Monaten geprüften Lymphdrüsen für Meerschweinchen virulent.

Weit besser sind dagegen die Resultate ausgefallen, die bei den Tieren der Gruppen a) und e) erhalten wurden. Während aber die mit auf glyzerinierten Rindergallekartoffeln a) gezüchteten Bacillen geimpften Tiere nach den vaccinierenden Impfungen reagieren und diese Reaktion auch bei der zweiten Injektion manchmal eintritt, reagieren die mit Bacillen aus der Gruppe e) — Bacillen mit Leukocyten-Extrakt, wie ich sie kurz nennen werde — eingespritzten Tiere überhaupt nicht, und zwar auch nach mehrmals, in verschiedenen Zeitabständen wiederholter Injektion; nur ausnahmsweite tritt mitunter bei den in den Blutkreislauf

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

injizierten Meerschweinchen Temperaturerhöhung (einige Zehntelgrad) ein, die aber sogleich wieder verschwindet.

Ein großer Vorzug der Vaccination mit Bacillen aus Gruppe e) liegt in der raschen Absorption derselben. Nach subkutaner Einführung z. B. rufen sie eine kleine, lokale Reaktion hervor. Töten wir nach wenigen Tagen die Tiere und untersuchen nicht nur die Einstichstelle, sondern auch die proximalen und distalen Lymphdrüsen sorgfältig, so gelingt es niemals, Tuberkulose beim Meerschweinchen zu erzeugen; auch wenn eine Dosis von 0,01 ccm in die Vorderkammer des Kaninchenauges injiziert wurde, erfolgt prompte und vollkommene Absorption.

Für die praktische Ausführung der Vaccination ist dies ein bedeutender Vorteil, welcher durch Verbesserung der Herstellungstechnik noch erhöht werden kann, wodurch die Mißerfolge völlig beseitigt werden können und die Resorption der zum Zweck der Vaccination injizierten Keime ohne Ausnahme gesichert ist.

Nach 5, 6, 11 Monaten seit der Vaccination wurden diese Tiere Injektionen mit virulenten Bacillen unterworfen; dabei zeigten sie, besonders die Kaninchen, nicht nur eine bemerkenswerte Resistenz, sondern auch bei sehr hohen Prozentzahlen eine wahre Immunität, insofern als bei den nach längerer Zeit abgetöteten Tieren weder durch die mikroskopische Untersuchung, noch durch den Tierversuch lebende und virulente Tuberkelbacillen nachgewiesen werden konnten.

Nach der Calmetteschen Methode würde man die Tiere mit Bacillen „non tuberculigènes“ vaccinieren, die eine leichte, zur Immunität führende Krankheit veranlassen sollten.

Nach meiner Methode würde man mit einem unschädlichen Material die Immunität erzeugen, so daß jede, selbst geringe Gefahr für denjenigen, der den vaccinierenden Stoff anwenden muß, vermieden wird; dazu kommt der Vorteil einer möglichen Wiederholung der Injektion, ohne daß dem Tiere infolge derselben irgendein Nachteil erwächst, mit darauffolgender Verminderung der vom tierischen Organismus gegen die Tuberkuloseinfektion erworbenen Widerstandsfähigkeit.

Nachdruck verboten.

Ueber die pathogenen Wirkungen der Dysenterietoxine.

[Aus dem Pathologisch-bakteriologischen Institut zu Osaka, Japan (Direktor Prof. A. Sata).]

Von Prof. **K. Horimi.**

Von der Meinung ausgehend, daß zur Bildung der Krankheitsherde außer der biologischen Einwirkung der Krankheitserreger noch die spezifische Affinität zwischen den chemischen Bestandteilen der Bakterien und denen der Gewebe gehöre, habe ich die vorliegende Untersuchung über die pathogene Wirkung des Dysenterietoxins an einer Reihe von Versuchen ausgeführt und auch schon verschiedentlich darüber berichtet[1]).

1) Im Oktober 1909 schrieb ich einen Teil meiner Arbeit „Ueber die pathogene Wirkung des Dysenterietoxins“ und trug darüber in der Sitzung des Osakaer medizinischen Vereins am 20. desselben Monats vor (Zeitschr. d. Vereins, Bd. 13, No. 11, herausgeg. am 15. November). Ueber die weiteren Ergebnisse meiner Studien sprach

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zu Beginn meiner Arbeiten waren soeben die ersten Untersuchungen von Conradi, Drigalski, Shiga und Neisser, Vaillard und Dopter, Rosenthal, Dodt, Kraus und Doerr beendet, während über die Differenzierung verschiedener Dysenteriegifte erst nachher von Kolle und Selter wie Bessau u. a. Mitteilungen gemacht wurden, deren einige ich jedoch erst nach Vollendung meiner Arbeit durchgelesen habe.

Meinem Berichte schicke ich diesbezügliche Literatur im Umrisse voraus, und zwar 1. solche, die sich mit dem Dysenteriegift im allgegemeinen, dessen Darstellung und Wirkung befaßt, und 2. solche, die spärlichere Literatur über die Trennung verschiedener Dysenteriegifte wiedergibt und erst nach Beginn meiner Arbeit publiziert wurde.

Was die Giftwirkung des Dysenteriebacillus anbetrifft, so fand Shiga, daß die Kultur für Kaninchen in hohem Grade giftig ist. Das Verdienst aber, zuerst die Toxizität der abgetöteten Kultur bewiesen, die anatomischen Veränderungen des Darmkanals der daran verendeten Tiere festgestellt und sie in Analogie mit den Darmveränderungen bei menschlicher Dysenterie gebracht zu haben, gebührt Conradi. Drigalski prüfte die Untersuchung Conradis nach und bestätigte, daß die Dysenterie eine Darminfektion ist, die mit toxischen Erscheinungen einhergeht. Die Untersuchungen von Shiga und Neisser, Vaillard und Dopter u. a. ergaben fast ähnliche Resultate. Uebrigens stimmten die Autoren zunächst darin überein, das Dysenteriegift als eine Art Endotoxin im Sinne Pfeiffer anzusehen. Sie hatten nach dem damaligen Stand unserer Kenntnisse vollkommen recht, denn es gelang ihnen nicht, mit Filtraten der Bouillonkultur, selbst mit älterer Kultur in größerer Menge, irgendeine Toxizität zu beweisen.

Erst im Jahre 1904 tauchte die Ansicht auf, daß das Dysenteriegift ein sezerniertes lösliches Toxin sei, wie das Diphtherie- und Tetanusgift. Es gelang nämlich Rosenthal, durch Kultur in alkalischer Martin-Bouillon ein lösliches, vielmehr ein gelöstes Gift darzustellen, welches imstande war, Kaninchen zu töten. Es galt nun zu entscheiden, ob dies der Eigentümlichkeit der dazu verwendeten Bakterienart oder der des Nährmediums zuzuschreiben sei. Diese Frage wurde bald nachher durch Dodt gelöst, der experimentell feststellte, daß die Giftbildung von einem gewissen Grad der Alkaleszenz der Nährbouillon bedingt ist. Beinahe gleichzeitig teilten Kraus und Doerr mit, daß der Shiga-Stamm bei Bouillonkultur ein lösliches Gift erzeugt, welches auf Kaninchen sehr toxisch wirkt, und daß seine Toxinnatur durch die Wirkung des spezifischen Antikörpers im Dysenterieserum bewiesen wird.

Diese Entdeckungen brachten Rosenthal und Todt in ihrer Endotoxin-Ansicht zum Wanken, und Kraus und Doerr stellten das Dysenteriegift als echtes, sezerniertes, lösliches Gift auf gleiche Stufe mit dem Diphtherie und Tetanustoxin. Doerr veröffentlichte nun eine Abhandlung über Dysenterietoxin und berichtete darin über seine umfassenden Stndien über die Darstellung und Wirkung des Dysenterietoxins, sowie die dadurch verursachten anatomischen Veränderungen.

Ueberblickt man die diesbezügliche Literatur, so ergibt sich kurz folgendes:

Shiga, Conradi, Drigalski, Shiga und Neisser, Vaillard und Dopter stellten die Giftigkeit des Dysenteriebacillus fest. Dieses Gift sollte nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren ein Endotoxin und kein echtes sezerniertes lösliches Gift sein, denn es werde nur durch Zerstörung der Agarkultur hergestellt, lasse sich aber nicht durch Bouillonkultur gewinnen.

Seit 1904 wurde es aus den Arbeiten von Rosenthal, Todt, Kraus und Doerr klar, daß das Dysenteriegift auch bei Bouillonkultur sezerniert wird, was nach Doerr vom Bacillenstamme und der Kulturflüssigkeit abhängt. Dieses sezernierte Gift erzeugt in der Darmschleimhaut und im Nervenzentrum eigentümlich dysenterische Veränderungen. So vertrat Doerr die Ansicht, daß es außer dem Endotoxin sehr wahrscheinlich ein sezerniertes Gift gibt, und nun teilten sich die Forscher in verschiedene Gruppen über das Wesen des Dysenteriegiftes. Die einen meinten, es handele sich um ein im Bacillenleib verschlossenes Gift, d. h. Endotoxin; die andern, das Ruhrgift sei ein außerhalb des Bacillenleibes sezerniertes Gift, also ein Toxin; noch andere nehmen ein Toxin neben dem Endotoxin an. Die Frage drehte sich darum, welcher der beiden Giftsorten die wahre Bedeutung als Krankheitsursache beizumessen

---

ich im April 1910 in der Sitzung der Pathologischen Abteilung des III. japanischen Aerztekongresses, um endlich im April 1911 auf dem japanischen Pathologen-Kongresse über die wichtigsten Punkte meiner Forschung zu berichten. Nachfolgend gebe ich die Resultate meiner Arbeit zusammenhängend wieder.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sei, doch schritten noch wenige dazu, beide Gifte zu kennen und die Wirkung eines jeden zu studieren.

Erst Pfeiffer, in Gemeinschaft mit Ungermann, schloß aus der Tatsache, daß das Kraussche Serum gegen das Kaninchengift neutralisierend wirkt, aber gegen das Meerschweinchengift wirkungslos ist, auf die Existenz zweier verschiedener Gifte, und zwar sei bei der Menschendysenterie nur das Meerschweinchengift von Bedeutung. Diese Zweiteilung des Dysenteriegiftes wurde aber von Bächer und Laub aus der Krausschen Schule zunächst in Abrede gestellt.

Kolle stellte mit seinen Schülern Heller und Mestral vergleichende Studien an über die Giftwirkung der Filtrate jüngerer und älterer Kulturen sowie des Agarkultur-Waschwassers und des Bakterienrückstandextraktes; auch über ihr Verhalten gegen das Ruhrserum, und gelangte zur Unterscheidung des Dysenteriegiftes in lösliches Gift, außerhalb des Bacillenleibes befindlich und mit Eigenschaften des Toxins ausgestattet, und in unlösliches Gift, aus der Bakterienleibessubstanz selbst bestehend und dem Endotoxin entsprechend; das Gift im Bakterienleib soll außer dem Endotoxin auch das Toxin enthalten.

Selter teilt das Gift ein in leicht extrahierbares, welches gegen das Serum refraktär sein soll, und schwer extrahierbares, welches durch das Serum neutralisiert wird.

Bessau bestreitet die Richtigkeit der Selterschen Ansicht, indem er das Dysenteriegift gegen das Kaninchen nach näherer Beobachtung seiner Wirkungen in das Parese auslösende, und das Temperatursturz, Muskelerschlaffung, Durchfall und Marasmus hervorrufende teilte, von denen er das erstere das paretische Gift und das letztere das Endotoxin nannte. Das Ruhrserum entfaltet bei gleichzeitiger oder vorheriger Injektion gegen das paretische Gift einen antitoxischen Effekt; in vitro binden sie sich aber nicht. Das Endotoxin verhält sich in ganz entgegengesetzter Weise. Bessau erweiterte diese Experimente auch auf Meerschweinchen, woraus er ersah, daß hier das Endotoxin seine Kräfte geltend macht und bei der Menschendysenterie hauptsächlich das Endotoxin eine Rolle spielt.

Das Dysententeriegift wurde somit bald nach seiner Wirkung, bald nach seiner Lokalisation eingeteilt: in Kaninchengift und Meerschweinchengift (Pfeiffer und Ungermann); lösliches Toxin außerhalb des Bacillenleibes und Endotoxin im Bacillenleib selbst (Kolle, Heller und Mestral); in leicht extrahierbares und schwer extrahierbares Gift (Selter); in paretisches Gift außerhalb des Bacillenleibes und Endotoxin im Bacillenleib (Bessau).

Die Trennung des Giftes und dessen Einteilung war aber nicht exakt genug und ging nur darauf aus, aus der komplizierten Wirkung des Dysenteriegiftes darauf zu schließen, daß das Gift nicht ein einheitliches sein kann; denn niemanden ist es bisher gelungen, die verschiedenen Gifte präzis zu trennen und ihre Wirkungen aufzuklären.

Da wir alle nur eine Gifttrennungsmöglichkeit annahmen, stellte ich mir die Aufgabe, die Giftstoffe außerhalb des Bacillenleibes von denen innerhalb desselben zu trennen und auf ihre Giftwirkung hin zu prüfen, um so die pathogene Wirkung der Dysenteriebacillen aufzuklären.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, gelang es mir, das Gift präzis zu trennen, die pathgenen Wirkungen verschiedener Ruhrgifte klar zu machen und endlich die spezifische Affinität zwischen jedem Gifte und bestimmten Organteilen oder -geweben festzustellen, so daß ich glaube, in der Ruhrpathologie einen neuen Gesichtspunkt erschlossen zu haben.

Tierversuch.

Ich habe 5 Typen der Dysenteriebacillen, welche im pathologischen Institut der medizinischen Akademie zu Osaka vorrätig waren, zuerst an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, nachher aber ausschließlich an Kaninchen vorgeprüft. Zum Tierversuch nahm ich anfangs den Shiga-Stamm und den Flexner-Stamm, nachher aber ausschließlich den ersteren.

I. Versuchsreihe[1]).

Versuch mit dem Filtrate der Bouillonkultur zwecks Aufklärung über die Giftigkeit desselben.

1) Der Kürze halber werden die Tabellen im ganzen unerwähnt gelassen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gift { a) Steriles Filtrat einer 48-stündigen Bouillonkultur bei 37° C;
b) Steriles Filtrat derselben Kultur, welche vor der Filtration 2 Wochen in Zimmertemperatur gestanden hatte.

Applikation: Injektion in die Ohrvene.

Aus dem Versuche geht hervor:

1) Die beiden Gifte sind sehr stark (die Giftigkeit wird nach der Lebensdauer der Tiere nach der Applikation gemessen) und töten das Kaninchen in kurzer Zeit; bei 70 Proz. in weniger als 38 Stunden, im Durchschnitt nach mehr als 18 Stunden.

2) Die Giftigkeit des Shiga-Stammes ist bedeutend stärker und tötet immer binnen 26 Stunden, während der Flexner-Stamm 4 Proz. der Tiere in 2—38 Stunden tötet, und die übrigen Tiere erst in 17 bis 37 Tagen eingehen oder, wenn auch sehr selten, den 37. Tag noch überleben.

3) Beide Gifte verursachen im Colon, Wurmfortsatz und Dünndarm Veränderungen wie Hyperämie, kapillare Blutungen und submuköse Blutaustritte, welche aber im Vergleich zu hoher Giftigkeit so gering sind, daß sie unmöglich die Todesursache sein können.

4) Der Blinddarm selbst ist intakt.

5) Gift a greift sehr, Gift b nur wenig das Colon an.

6) Die Intensität und Häufigkeit (unter Häufigkeit verstehe man die Anzahl der krankhaften Kaninchen) scheint beim Shiga-Stamm bedeutender zu sein.

7) Die Stärke der Giftigkeit stimmt nicht mit der Menge des Giftes und die Intensität der krankhaften Veränderungen ebenfalls nicht mit der Giftigkeit, noch mit der Giftmenge überein.

II. Versuchsreihe.

Versuch mit lebenden Bacillen.

Da die erste Versuchsreihe ergab, daß die geringen krankhaften Veränderungen keineswegs Schritt halten mit der hohen Giftigkeit, schritt ich zur zweiten, um weitere Anhaltspunkte zu gewinnen.

Gift { a) 18-stündige Bouillonkultur bei 37° C.
b) 1 Oese 24-stündiger Agarstrichkultur bei 37° C wird mit 1 ccm Kochsalzlösung versetzt.
c) Obige Kultur wird mit 3 ccm Kochsalzlösung abgewaschen. Das Waschwasser wird in einer Roux-Flasche 24 Stunden hindurch bei 37° C kultiviert, dann mit 10 ccm Kochsalzlösung abgewaschen. Das Waschwasser stellt Gift c dar.

Aus dem Versuch ersieht man folgendes:

1) Lebende Kultur kann, gleichgültig wo man sie appliziert (ausgenommen die intraperitoneale Injektion), Veränderungen im Blind- und Dünndarm erzeugen, und zwar sind bei intravenöser Applikation die Veränderungen des Colon besonders stark. Die Veränderungen sind im allgemeinen bei weitem hochgradiger als solche der ersten Versuchsreihe: im Colon können intensive submuköse Blutungen entstehen; im Blinddarm erhabene Infiltrationen, hochgradige submuköse Blutungen oder hämorrhagische Nekrose. Die Veränderungen sind bei intravenöser Applikation am stärksten, bei intraperitonealer gibt es fast gar keine.

2) Die Giftigkeit ist bei subkutaner Applikation oder bei Injektion in den Magen am schwächsten, und verendet das Kaninchen erst nach ziemlich langer Zeit. Bei intravenöser Applikation ist der Shiga-Stamm sehr giftig, doch nicht so, wie bei der ersten Versuchsreihe, wohl

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

vielleicht deshalb, weil bei dieser die fertigen Giftstoffe ihre Wirkung gleich entfalten konnten, aber sich bei der zweiten Versuchsreihe erst nach der Injektion bilden müssen, dies ist besonders bei intraventraler Applikation der Fall.

3) Bei intravenöser Applikation ruft der Shiga-Stamm stärkere Veränderungen hervor, als der Flexner-Stamm.

4) Auch in dieser Versuchsreihe verendeten manche Kaninchen, ungeachtet geringerer intestinaler Veränderungen, in verhältnismäßig kurzer Zeit, so daß die Todesursache nicht in den intestinalen Veränderungen, sondern, wie klinisch anzunehmen ist, in den Läsionen der Nervenzentren zu suchen wäre.

5) Die Veränderungen des Blinddarmes werden, im Gegensatz zu der 1. Versuchsreihe, häufig angetroffen; solche des Colon und Dünndarms sehr selten.

6) Sehr interessant ist, daß bedeutendere Veränderungen des Colon und Dünndarms nach intravenöser Injektion immer von denen des Blinddarmes begleitet sind, während solche des Dünn- und Dickdarmes meist vermißt werden. Blinddarmveränderungen zeigen sich bei Kaninchen, die binnen 38 Stunden verenden, während solche des Colon und Dünndarmes sich erst später entwickeln, nämlich bei Tieren, die den 3. Tag überleben. Somit wird das Blinddarmgift binnen 3 Tagen, das des Colon und Dünndarmes erst später produziert. Hieraus ist anzunehmen, daß die Veränderungen des Blinddarms vom schnell produzierbaren Toxin, die des Dünn- und Dickdarms vom langsam produzierbaren Endotoxin herrühren. In der III. Versuchsreihe soll das Augenmerk auf diese Frage gerichtet werden.

III. Versuchsreihe.

Versuch mit Ekto- und Endotoxin.

Da das Filtrat der Bouillonkultur (I. Versuchsreihe) trotz seiner enormen Giftigkeit keine bedeutenderen Veränderungen des Darmkanals erzeugte, insbesondere den Blinddarm verschonte, nahm ich mir eine andere Herstellung des Giftes. Von nun an wurde ausschließlich mit Shiga-Stamm gearbeitet.

Gift
- a) Toxin. Eine Roux-Flasche 24-stündiger Agarkultur bei 37° C wird mit 10 ccm Kochsalzlösung abgewaschen. Das Waschwasser wird nach 48 Stunden steril filtriert.
- b) Endotoxin. Dieselbe Kultur wird mit 10 ccm Kochsalzlösung versetzt, unter Schütteln 58 Stunden bei 37° C und $^1/_2$ Stunde bei 60° C hindurch gehalten; dann steril filtriert.

Applikation: Injektion in die Ohrvene.

Aus dem Versuch ersieht man:

1) Nach Injektion von Toxin treten hinsichtlich der Intensität, als auch der Häufigkeit starke Veränderungen des Blinddarms, bei geringen Veränderungen des Colon, auf.

2) Als Folge injizierten Endotoxins zeigen sich häufige und intensive Veränderungen des Colon zugleich mit fast denselben schwachen und seltenen Veränderungen des Dünndarms, wie sie nach Applikation des Toxins üblich sind.

3) Die Annahme liegt nahe, daß das Toxin den Blinddarm angreift, und das Endotoxin das Colon lädiert, womit auch Betrachtung 6 der 2. Versuchsreihe im Einklang steht.

4) Die Veränderungen des Dünndarms waren, im Gegensatz zu früherer Beobachtung, nach Anwendung beider Giftarten fast dieselben,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und wäre es nicht richtig, diese auf das Endotoxin zurückführen zu wollen.

5) Allerdings ist die Gifttrennung nicht genau, aber das Toxin ist verhältnismäßig rein und enthält nur wenig Endotoxin, während dem Endotoxin ziemlich viel Toxin beigemischt ist. Daher bedeutende Veränderungen des Blinddarms und geringere des Colon bei Anwendung des Toxins, und bedeutende Veränderungen beider Darmteile bei Applikation des Endotoxins.

6) Zur Bestätigung obiger Betrachtungen ist es unumgänglich notwendig, die Gifttrennung schärfer zu betreiben, um reinere Gifte herzustellen.

IV. Versuchsreihe.

Versuche mit reinerem Toxin und Endotoxin.

Bei dieser Versuchsreihe wurden die Gifte auf folgende Weise hergestellt, um sie möglichst rein zu gewinnen:

Gift:
- a) Toxin. Infolge zu langer Filtration in der 3. Versuchsreihe, durch welche die Beimischung des Endotoxins begünstigt wurde, habe ich mich jetzt eines elektrischen Zentrifugals bedient und habe die Trennung in 4 Stunden vollzogen und sterile Flüssigkeit erhalten.
- b) Endotoxin. Der Zentrifugalrückstand wird mit steriler physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen. Der Rückstand (ursprünglich aus 18 Roux-Flaschen) wird unter Zutröpfelung 0,4-proz. Aetzkalilösung 5 Stunden hindurch zerrieben, um Bakterienleiber völlig aufzuschließen. Die so entstandene dickbreiige Masse wird durch Zusatz von 25 ccm 0,4-proz. Aetzkalilösung emulsiert, dann nach 4-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm verdünnt, geschüttelt und zentrifugiert.

Applikation: Injektion in die Ohrvene.

1) Die Wirkung des Toxins ist deutlicher als in der III. Versuchsreihe: Die Veränderungen des Colon sind in der Intensität wie in der Häufigkeit geringer und solche des Blinddarms treten desto mehr in den Vordergrund.

2) Die Wirkung des Endotoxins ist auch deutlich, indem die Veränderungen des Colon bedeutender, die des Blinddarms dagegen geringer sind.

3) Vergleicht man die Ergebnisse dieser Versuchsreihe mit denen der vorigen, so wird man erkennen, daß durch genauere Gifttrennung auch genauere Lokalisationen der pathologischen Veränderungen zu erzielen sind, was meine Annahme, das Toxin greift den Blinddarm, das Endotoxin dagegen das Colon an, verifiziert.

4) Die Veränderungen des Dünndarms waren, wie in der III. Versuchsreihe, bei der Anwendung des Toxins dieselben wie bei der Applikation des Endotoxins, so daß die Folgerung aus der II. Versuchsreihe, daß sie auf das Endotoxin zurückzuführen seien, nicht stichhaltig ist. Weitere Studien sollen darüber Aufklärung verschaffen.

---

1) Somit habe ich experimentell festgestellt, daß das Dysenteriegift in Toxin und Endotoxin zerfällt, und daß das letztere bei Kaninchen besonders die Veränderungen des Colon, das erstere dagegen die des Blinddarms erzeugt.

2) Eine andere Beobachtung, daß beim Kaninchentode Parese der hinteren, noch mehr der vorderen Extremitäten, sowie die Paralyse der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Harnblase und des Herzens vorkommt, ist schwerwiegend und zwingt uns zur Folgerung, daß gewisse Veränderungen des zentralen Nervensystems vorliegen, wie manche Autoren behaupten. Welchem der beiden Giftstoffe ist nun dies zuzuschreiben, oder gibt es ein besonderes Nervengift?

3) In allen Versuchen gingen zahlreiche Kaninchen unter paretischen Erscheinungen zugrunde, ohne irgendwelche intestinalen Veränderungen aufzuweisen. Der Tod des Kaninchens ist, wie Doerr experimentell festgestellt hat, vom Verhalten des Darmkanals abhängig.

4) Die pathologischen Veränderungen hängen von der Herstellungsweise des Giftes, von der Zeit und Wendung der Giftproduktion lebender Bacillen, sowie von der individuellen Eigentümlichkeit der Bakterienstämme und der Kaninchen ab.

A. Was die Herstellungsweise des Giftes anbetrifft, so entbehrte das Bouillonfiltrat (Versuch I) gänzlich des Toxins, weshalb die Veränderungen des Blinddarms vermißt wurden; die auf das Endotoxin zurückzuführenden Veränderungen des Colon waren besonders bei Gift b geringfügig. Der Giftigkeit war dessenungeachtet sehr stark und führte unter Nervensymptomen zum Tode. Das Filtrat der Bouillonkultur greift also die Nervenzentren ebenso stark an, wie andere Gifte.

B. Bei der Injektion lebender Kultur verhielt es sich ganz anders, wie bei der Injektion fertiger Gifte. Hier haben die Bacillen erst das Gift zu produzieren, welches dann auf das Organgewebe des Kaninchens wirkt. So sieht man hier ein besonderes Verhältnis in betreff der Giftbildung. Im Gegensatz zur III. oder IV. Versuchsreihe wirkt hier zunächst nur das Toxin, und erst nach gewisser Zeit das Endotoxin, weshalb wohl viele Tiere ausschließlich den Nervensymptomen erliegen, während dies in der III. oder IV. Versuchsreihe sehr selten der Fall war.

C. Individualität. Gleiche Herstellungsweise, gleiche Menge und gleiche Applikation des Giftes bedingen keineswegs die Gleichheit in der Lokalisation und Intensität der pathologischen Veränderungen, noch die Gleichheit der Giftigkeit; es existiert zwischen ihnen kein festes Verhältnis, und sehen wir uns genötigt, die individuellen Eigentümlichkeiten sowohl der Bakterien als auch der Kaninchen anzunehmen, wodurch unseren Forschungen große Hindernisse entgegengestellt werden, denn wir müssen uns mit dem Allgemeinen zufriedenstellen und auf die Einzelheiten verzichten. So können wir noch nicht sagen, welchem Gifte die Nervenläsionen zuzuschreiben sind. Sehr wahrscheinlich ist es aber, daß es ein spezifisches Nervengift neben dem Toxin und Endotoxin gibt, welche den Blinddarm resp. das Colon angreifen; denn in der 1. Versuchsreihe waren die Nervensymptome sehr bedeutend, während die auf Toxin oder Endotoxin zu beziehenden Veränderungen sehr geringfügig waren; dies war auch bei der Injektion lebender Kultur der Fall, wie unter B angegeben worden ist.

5) Ob die Veränderungen des Dünndarms dem Toxin oder dem Endotoxin zuzuschreiben sind, oder ob es ein besonderes Dünndarmgift gibt, wissen wir zurzeit noch nicht. In der I. Versuchsreihe sahen wir sie neben den Veränderungen des Colons in den Fällen, wo die auf das Toxin zu beziehenden Veränderungen vermißt wurden. So wäre, wie in der Betrachtung 6 der II. Versuchsreihe dargetan, anzunehmen, daß das Endotoxin oder ein ihm beigemischtes Gift den Dünndarm angreift, aber damit stehen ja die Bemerkungen 4 der III. und IV. Versuchsreihe in Widerspruch.

6) Die Tatsache, daß das Toxin und das Endotoxin der Dysenterie-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bacillen jedes in bestimmten Darmteilen spezifische Veränderungen erzeugt, und daß die Wirkungen jedes Giftes bei der Injektion lebender Kultur in gewisser Zeit zum Vorschein kommen, ist für die Pathologie der Infektionskrankheiten überhaupt von eminenter Bedeutung, und ist geeignet, ein neues Licht auf die Entstehung der Krankheitsherde und auf die klinischen Befunde zu werfen. (Unser Kollege Herr Dr. Arima hat ja in dieser Beziehung in der Pathologie des Typhus abdominalis Hervorragendes geleistet.)

7) Meine Ansicht über das Toxin und Endotoxin ist tatsächlich so gut wie festgestellt, sie entbehrt aber noch der wissenschaftlichen Bestätigung; denn die Trennung beider Gifte ist noch nicht vollkommen. Um die Eigenschaften der Gifte und ihre pathogenetischen Wirkungen festzustellen, muß man danach streben, reine Gifte zu gewinnen.

Bevor ich nun die erste Mitteilung meiner Studien der Oeffentlichkeit übergebe und zur Gewinnung reiner Gifte und zur Forschung über das Nerven- und Dünndarmgift schreite, will ich im folgenden die Hypothese über die Giftarten, ihre Lokalisation im Bakterienleibe und ihre Ausgabe, sowie die Methode der Gifttrennung besprechen.

A. Hypothese über die Giftarten, ihre Lokalisation im Bacillenleibe sowie ihre Ausgabe.

Das Dysenteriegift zerfällt in:

a) Sezerniertes Gift (Toxin), Blinddarmgift, Toxin im ursprünglichen Sinne.

b) Leibesgift (Endotoxin)
- α) Hautgift, Nervengift.
- β) Unterhautgift, Dünndarmgift.
- γ) Inhaltgift, Colongift, Endotoxin im ursprünglichen Sinne.

a) Sezerniertes Gift (Toxin) oder Blinddarmgift wird von den Bacillen sezerniert, solange sie sich in einem gewissen Gesundheitszustande befinden, und existiert deshalb außerhalb des Bacillenleibes. Es wirkt früher als das Endotoxin (Inhaltgift oder Unterhautgift), wie aus der Bemerkung 6 der II. Versuchsreihe hervorgeht.

b) Leibesgift (Endotoxin) ist im Bacillenleibe selbst enthalten und wird durch Autolyse der Bacillen herausgegeben. Es gibt 3 Arten von Leibesgift:

α) Hautgift oder Nervengift ist in der Bacillenhaut selbst enthalten und wird beim Ableben oder der Schwäche der Bacillen durch Verletzung, Zerstörung oder Auflösung der Bacillenhaut frei gemacht.

Kommen lebende Bacillen in den Körper des Kaninchens, so wird, solange sie gehörig gesund sind, nur das Toxin sezerniert. Nach einiger Zeit aber, wenn sie schwächer werden oder absterben, tritt das Inhaltgift durch die verdünnte Haut, oder es wird Perforation, Bruch oder Zerstörung der Bakterienhaut frei gemacht. Dabei äußert das Nervengift, welches unter Paralyse zum Tode führt, seine Wirkungen meist früher als das Inhaltgift (12 Fälle II. Versuchsreihe). Es ist zu vermuten, daß das Nervengift in der Bacillenhaut enthalten ist, welche unter gewissen Bedingungen zuerst das in ihr selbst enthaltene Nervengift herausgibt und dann erst, nachdem sie sehr verdünnt, Löcher oder Risse bekommen hat oder gar zerstört worden ist, das Inhaltsgift durchläßt.

Manchmal gehen die Nervensymptome den Blinddarmläsionen voran, was auf den ersten Blick mit dieser Hypothese in Widerspruch zu stehen scheint, aber leicht dadurch erklärlich wird, daß irgendwie abgeschwächte

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder abgestorbene Bacillen nicht mehr der Sekretion fähig sind, desto leichter aber das in der Haut enthaltene Nervengift freigeben.

β) Unterhautgift oder Dünndarmgift ist in der Substanz zwischen der Haut und dem eigentlichen Inhalt enthalten und wird durch die Verdünnung, Verletzung oder Zerstörung der Haut herausgegeben. Die Veränderungen des Dünndarms kommen meist später zum Vorschein als die Nervenerscheinungen (11 Fälle) und früher als solche des Colon (2 Fälle), woraus hervorgeht, daß das Dünndarmgift tiefer als das Nerven- und seichter als das Colongift, also zwischen der Haut und dem eigentlichen Inhalt lokalisiert ist.

In 2 Fällen wurden die Veränderungen des Colon gleichzeitig mit solchen des Dünndarms, in zwei anderen Fällen ohne letztere beobachtet. Erstere sind so zu verstehen, daß die Haut und das Unterhautgewebe zugleich verletzt und das Unterhaut- und Inhaltgift gleichzeitig befreit wurden; letztere so, daß das Unterhautgewebe Risse bekommt, wodurch das Inhaltgift heraustreten konnte.

NB. Man kann sich auch das Gift β und γ gegeneinander vertauscht vorstellen, oder im Falle, daß der Bacillus einen Kern besitzt, Gift β als Inhaltgift und Gift γ als Kerngift denken. Vorläufig werde ich bei meiner Einteilung bleiben.

Daß die Veränderungen des Dünndarms gleichzeitig mit den Nervenerscheinungen vorkommen können, wird so erklärt, daß bei gewissen Verletzungen der Haut das Dünndarmgift gleichzeitig mit dem Nervengift freigegeben wird. Die Fälle, wo der Blinddarm allein verändert ist, oder die Fälle, wo der Blind- und Dünndarm verändert, aber das Colon intakt ist, sind nach der Hypothese ganz natürlich und bedürfen keiner besonderen Erklärung. Die Fälle, wo der Dünndarm bei freiem Blinddarm pathologische Veränderungen zeigt, sind, wie oben bei Nervengift angegeben, aus dem Schwächezustande oder dem Tod der Bacillen zu erklären.

Man könnte sich auch die Fälle denken, wo infolge gewisser Verletzungen der Haut oder der Unterhautsubstanz das Unterhautgift oder das Inhaltgift früher als das Nervengift sein Wesen treibt; ich habe aber noch nicht einen solchen Fall erlebt, denn die Nervensymptome wurden in keinem meiner Versuche vermißt. Wollte man aber einen solchen Fall bestätigen, so müßte man die Kaninchen töten, bevor sich die Nervenerscheinungen entwickelt haben.

γ) Inhaltgift oder Colongift ist in der Inhaltssubstanz des Bacillenleibes enthalten und wird frei, wenn die Bacillen abgeschwächt oder abgestorben sind, und die Haut und das Unterhautgewebe sehr verdünnt, verletzt, teilweise oder gänzlich zerstört sind. Die Veränderungen des Colon treten in der Regel später auf, als andere; Ausnahmen von der Regel gibt es natürlich, wie bereits oben angegeben wurde.

Hypothese über die Gifttrennung.

A. Mechanische Trennung.

1) Durch Abtötung der Bacillen, wodurch die Sekretion aufgehoben wird, und darauffolgende Abwaschung gewinnt man ein Gemisch der drei Leibesgifte. Aus Waschwasser, das auch andere Gifte enthält, läßt sich das Toxin nicht gewinnen.

2) Es ist anzunehmen, daß die Haut das festeste, das Unterhautgewebe das zweitfesteste Gebilde des Bacillenleibes darstellt. Werden nun die abgetöteten und abgewaschenen Bacillenleiber zerstört und ab-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gewaschen, so wird das Inhaltgift entfernt, und man bekommt ein Gemisch des Haut- und Unterhautgiftes. Durch abermaliges, gründliches Waschen erhält man reines Nervengift. Aus dem Waschwasssr, das auch Hautgift enthält, läßt sich das Unterhautgift in reinem Zustande nicht gewinnen.

3) Möglich ist die Trennung der Gifte, je nach ihrer Widerstandsfähigkeit gegen die Wärme.

4) Eine andere Trennungsmöglichkeit ergibt sich, wenn man das Gift gewisse Zeit stehen läßt.

B. Kulturelle Trennung.

1) Das Filtrat der Bouillonkultur entbehrt des Toxins, denn bei seiner Injektion wurden niemals die Veränderungen des Blinddarms gefunden (I. Versuchsreihe). Es ist als ein Gemisch der übrigen 3 Gifte anzusehen. Dasselbe, durch 2 Wochen in Zimmertemperatur gelassen, hat nur geringfügige Veränderungen des Colon bewirkt (I. Versuchsreihe), so daß es möglich scheint, durch Modifikation dieser Methode das Colongift zu eliminieren, d. h. durch besondere Kulturweise ließe sich gewisses Gift eliminieren.

2) Aus der Beobachtung, daß die dem Kaninchen einverleibten, lebenden Bacillen in der ersten Zeit nur die Wirkungen des Toxins zeitigen, ist zu folgern, daß durch eine kurzdauernde Kultur Toxin zu gewinnen ist.

C. Chemische Trennung.

1) Durch Behandlung des Giftgemisches mit Organemulsionen kann bestimmtes Gift daran gebunden werden, wodurch das andere Gift frei wird.

2) Ein Giftgemisch, in welchem ein Gift das andere überwiegt, wird dem Kaninchen injiziert. Dann bindet sich die ganze Menge des ersten und ein Teil des zweiten mit dem Organgewebe des Kaninchens. Das Blutserum eines solchen Kaninchens enthält dasjenige Gift, das im Ueberschuß vorhanden war.

3) Mittels Immunserum des gewonnenen Giftes kann man durch Neutralisation andere Gifte gewinnen.

4) Gifttrennung mittels chemischer Agentien.

Schlußbetrachtungen.

1) Das Dysenteriegift (Shiga-Stamm), das ich aus der Bouillonkultur herstellte (Bouillongift), ruft, dem Kaninchen intravenös injiziert, paralytische Erscheinungen hervor und tötet das Tier binnen 26 Stunden; anatomisch werden nicht-hochgradige Veränderungen sowohl des Colon als auch des Dünndarms gefunden. Dasselbe Gift, das vor der Filtration längere Zeit in Zimmertemperatur gestanden hat (das veraltete Bouillongift), zeitigt sehr geringfügige Veränderungen des Colon. Der Blinddarm bleibt intakt.

2) Injiziert man lebende Agar- oder Bouillonkultur (Shiga-Stamm) dem Kaninchen in die Vene, so geht das Tier unter paralytischen Erscheinungen zugrunde. Die Giftigkeit ist nicht so groß, wie die des Bouillongiftes, desto bedeutender sind aber die pathologischen Veränderungen. Diese kommen im Blinddarm, später und seltener im Colon und Dünndarm vor. Manche Tiere verenden ohne irgendwelche intestinalen Veränderungen aufzuweisen; dies wird hier häufiger beobachtet, als bei der Anwendung fertiger Gifte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3) Das Gift, das ich aus Agarkultur (Shiga-Stamm) herstellte, ist gegen Kaninchen sehr giftig und ruft pathologische Veränderungen hervor, welche hochgradiger sind als bei der Applikation des Bouillongiftes und ungefähr denjenigen nach der Injektion lebender Kultur gleichkommen.

Trennt man das Gift in Toxin und Endotoxin, so erzeugt das erstere im Blinddarm, das letztere im Colon krankhafte Veränderungen.

4) Das Bouillongift erzeugt keine toxischen Veränderungen; das veraltete Bouillongift nur geringe endotoxische Veränderungen.

5) Bei Injektion lebender Kultur traten zuerst nur toxische Erscheinungen auf und erst nach längerer Zeit auch die endotoxischen. Daraus geht hervor, daß bei Injektion lebender Bacillen die Produktion verschiedener Gifte zeitlich verschieden ist.

6) Bei Injektion lebender Kultur wird der Tod des Kaninchens durch Läsionen der Nervenzentren verursacht. Diese Läsionen, glaube ich, werden durch spezifisches Nervengift bewirkt, welches bei Applikation lebender Kultur sehr oft allein wirkt.

7) Die pathologischen Veränderungen, welche durch pathogene Wirkungen der Dysenteriegifte (Shiga-Stamm) hervorgerufen werden, lassen sich folgendermaßen zusammenstellen:

a) Veränderungen, welche durch Endotoxin hervorgerufen werden — Veränderungen des Colon:

Hyperämie der Schleimhaut, submuköse Blutaustritte, solche der Falten, deren hochgradigere dicht zusammengedrängt, oft konfluierend vorkommen; die Darmwand verdickt, oft hämorrhagisch, zuweilen über die ganze Länge des Transversus und Descendens erstreckend; die Serosa dunkelbläulich verfärbt.

b) Toxische Veränderungen. — Veränderungen des Blinddarms:

Entzündliche Oedeme; Verdickung der Darmwand, in hochgradigen Fällen gallertartig entartet; hämorrhagische Infiltrationen, meist an den Falten, besonders am Kamm beginnend und allmählich in den Zwischenfaltenraum übergreifend, anfangs hellrötlich, nachher dunkelrot, endlich nekrotisch werdend, so daß die Falten manchmal fast vom Grunde abgetrennt erscheinen können; die hämorrhagische Infiltration kann auch manchmal in dem Zwischenfaltenraum beginnen. Es kommen auch Fälle vor, wo die entzündlichen Oedeme von submukösen Blutaustritten und -flecken begleitet sind; auch gibt es Fälle, wo entzündliche Oedeme vermißt werden, dafür aber kapillare Blutungen des Zwischenfaltenraumes vorkommen. Die Serosa ist meist glatt, dünn-agarartig, bläulich, dunkelrot oder dunkelblau verfärbt, oft fibrinös-entzündlich; manchmal subseröse Blutungen, oft an der Ansatzstelle der Falten, wodurch querlaufende Blutungsstriche übereinander entstehen.

c) Veränderungen der Nerven.

Aus klinischem Befunde der Paralyse, die zum Tode führt, sowie aus dem anatomischen Befunde des gelähmten Diureticus und des erschlafften Herzens, auch aus den oben erwähnten Erwägungen, schließe ich auf die Invasion der Nervenzentren. Meine Studien hierüber sind aber noch sehr mangelhaft und blicke ich mit Bewunderung auf die Arbeiten von Dopter, Guxberg und Karasawa.

d) Veränderungen des Dünndarms. (Annahme eines Dünndarmgiftes.)

Die Serosa hyperämisch, manchmal dunkelrot; subseröse Blutaustritte und -flecken; die Darmwand kann etwas verdickt und ödematös

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sein. Die Schleimhaut hyperämisch, in hochgradigen Fällen kapillare Blutungen; auch submuköse Blutaustritte und -flecken, meist in der Nähe der Ileocöcalgegend, Duodenum und in der Umgebung, sie können auch dicht gedrängt vorkommen und nekrotisch sein; die Ileocöcalgegend zeigt auch bisweilen ähnliche Veränderungen. Peyersche Drüsen können hyperämisch anschwellen, Blutflecken oder Blutungen zeigen; sie können aber auch unabhängig von den Veränderungen des Dünndarms sein.

Nachtrag.

Trennung der Gifte und ihre pathogenen Wirkungen.

In meiner vorangehenden Arbeit habe ich festgestellt, daß das aus dem Shiga-Stamm hergestellte Endotoxin, dem Kaninchen intravenös appliziert, im Colon, das Toxin dagegen im Blinddarm pathologische Veränderungen erzeugt, und daß es ein spezifisches Nervengift gibt, welches unter paralytischen Erscheinungen den Tod des Kaninchens verursacht. Gleichfalls habe ich auch Hypothesen aufgestellt über die Giftarten, ihre Lokalisation im Bacillenleibe und ihre Ausgabe, sowie über die Methode der Gifttrennung.

Die Gewinnung reiner Gifte und die Prüfung der Hypothese ist die Aufgabe, die ich hier weiter mir gestellt habe.

Die Gewinnung des Toxins durch kurzdauernde Kultur (Hypothese b 2) ist, nach dem Ergebnisse der Prüfung an Kaninchen No. 139—144 zu beurteilen, mißlungen, ebenso die Gifttrennung durch Behandlung mit Organemulsion (Hypothese c 1) Kaninchen No. 146—207.

Die Trennung durch Bindung im Kaninchenkörper und die Gewinnung des Giftes im Blutserum (Hypothese e 2) ist, nach den Ergebnissen der Prüfung an Kaninchen No. 276—333 sehr aussichtsvoll.

Die Abwaschung des Toxins (Hypothese a 1) und die Gewinnung reinen Nervengiftes durch fortgesetzte Abwaschung (Hypothese a 2) haben sich bewährt. Die Hauptpunkte dieser Studien teile ich, als Nachtrag zur vorangeschickten Arbeit in folgendem mit.

Tierversuch.

I. Versuchsreihe.

Als Vorbereitung zu Experimenten mit dem durch Abwaschung des Toxins befreiten Gifte habe ich diese Versuche angestellt, um Anhaltspunkte für die Wiederholung der Waschungen und für die Menge der zu applizierenden Giftdosis zu gewinnen.

Hierzu wurde dasselbe Gift verwendet, wie in der IV. Versuchsreihe des 1. Berichts, mit der Absicht, die Dosis letalis des Toxins und des Endotoxins festzustellen, ferner über das Nervengift und über die Wirkung sehr verdünnten Giftes Aufschlüsse herbeizuschaffen.

1. Die Dosis letalis des Toxins ist 0,1, die des Endotoxins 0,01. Das Endotoxin tötet in der Dosis von 0,01 das Kaninchen in 4 Stunden bis 3 Tagen oder etwas darüber; das Toxin in der Dosis von 0,05 in 4—7 Tagen, das Tier kann auch, wenn auch sehr selten, den 11. Tag überleben. Das Endotoxin ist also viel giftiger, als das Toxin.

2. In einer Dosis unter 0,05 vermag das Toxin keine intestinalen Veränderungen hervorzurufen; ebenso werden beim Endotoxin die spezifischen Colonveränderungen vermißt, und man sieht nur ganz geringfügige Darmveränderungen, welche auf das beigemischte Toxin mit Dünn-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

darmgift zurückzuführen wären. So scheinen bei starker Verdünnung die Darmgifte verloren zu gehen, so daß das Nervengift allein seine Wirkung entfaltet. Bei Anwendung von 0,001 oder 0,002 vermag weder das Toxin noch das Endotoxin das Kaninchen in kürzerer Zeit zu töten, doch sah ich mit Interesse dem Ausgang entgegen, bis mir ein Hund nach einer Woche die Kaninchen auffraß und so einen Strich durch die Rechnung zog.

3. Bei starker Verdünnung des Giftes entfaltet, wie oben angegeben, nur das Nervengift seine Wirkung. So hat sich die Vermutung, daß es durch wiederholte Abwaschungen der zerstörten Bacillenleiber zu gewinnen sei (Hypothese a 2) einigermaßen bewährt.

4. Daß der Tod des Kaninchens auf das Nervengift zu beziehen ist, ergibt sich daraus, daß das hochgiftige Endotoxin mehr Nervengift enthält, als das weniger giftige Toxin.

5. Daraus folgt wiederum, daß das Nervengift kein sezerniertes Gift ist, wie das Toxin, sondern ein mit dem Endotoxin im Bacillenleib vorkommendes ist. Das Endotoxin enthält auch deshalb viel Nervengift, weil bei seiner Gewinnung die Bacillenhaut (Hypothese über Leibesgift) zerstört wird, während diese bei zentrifugaler Trennung des Toxins unversehrt bleibt.

6. Aus den obigen Bemerkungen geht hervor, daß es neben dem Toxin und Endotoxin ein spezifisches Nervengift gibt (1. Bericht, Betrachtungen) und daß nicht nur jene beiden miteinander gemischt, sondern auch mit dem Nervengift vereint, vorkommen.

7. Aus der kleinen Dosis letalis des Dysenteriegiftes kann man auf die hohe Giftigkeit des Nervengiftes schließen. Um die toxischen und endotoxischen Veränderungen zu unterdrücken, muß die Giftmenge sehr klein sein, weshalb es notwendig ist, die Abwaschung mehrmals zu wiederholen, um das Toxin zu entfernen.

II. Versuchsreihe.

Um nach der Hypothese (a 1) der mechanischen Giftrennung durch Abwaschen des Toxins das Endotoxin (d. h. ein Gemisch von Colon-, Dünndarm- und Nervengift) zu gewinnen, wurde die Kultur mit Toluol behandelt und das Toxin auf gewöhnliche Weise entfernt, dann abgewaschen. Die Gewinnung des Endotoxins geschah auf gewöhnlichem Wege.

Von einer Roux-Flasche wurde zuerst das Toxin abgewonnen. Der Rückstand wurde in 4 Röhrchen 5mal auf dem elektrischen Zentrifugal abgewaschen. Der Rückstand wurde zerrieben und zentrifugiert. Das auf diese Weise hergestellte Endotoxin wurde 5 Kaninchen, nach Körpergewicht geteilt, in die Ohrvene injiziert.

1. Kaninchen No. 255 wies nur geringfügige endotoxische Veränderungen auf, sonst keine Veränderungen, weder des Blinddarms noch des Dünndarms.

2. Die Abwaschung des Toxins ist also gelungen. Die Veränderungen des Colon und des Dünndarms wurden aber auch zugleich fast gänzlich vermißt. Es ist anzunehmen, daß die Bacillen während des Abwaschens verletzt wurden, und daß sowohl das Colon- als auch das Dünndarmgift bereits abgewaschen worden war, als man zum Zerreiben schritt, so daß nur das Nervengift übrig blieb. Der kleine Rest des Colongiftes hat bei einem Kaninchen seine Wirkung spurweise geäußert.

3. Durch wiederholte Abwaschungen der abgetöteten Bacillen kann

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nicht nur das Toxin, sondern auch das Colongift und Dünndarmgift entfernt werden, dann bleibt nur das Nervengift übrig.

4. Die Versuche, die zwecks Abwaschung des Toxins vorgenommen wurden, haben, infolge übermäßiger Waschung zur Bestätigung der Hypothese der mechanischen Gifttrennung (a 2) geführt und auch so die Hypothese über die Lokalisation des Giftes einigermaßen bestätigt; das sezernierte Toxin wird nämlich am ehesten abgewaschen, demnächst das durch Zerstörung der Bacillen frei gelassene Inhaltgift (Colongift; dann das im Unterhautgewebe enthaltene Dünndarmgift, und das Nervengift, das in der widerstandsfähigsten Haut enthalten ist, bleibt zurück.

III. Versuchsreihe.

In der letzten Versuchsreihe waren alle Gifte, das Nervengift und die Spur des Colongiftes ausgenommen, abgewaschen worden. In dieser Versuchsreihe beabsichtige ich festzustellen, ob es gelingt, das Toxin allein abzuwaschen. Zu dem Zwecke trennte ich aus vier Roux-Flaschen zuerst das Toxin. Den Rückstand tat ich in 4 Röhrchen und wusch ihn zweimal auf der Zentrifugalmaschine. Aus den Ergebnissen voriger Versuchsreihe nahm ich an, daß die Bacillen zerstört worden waren, bevor man sie zerrieb, weshalb ich diesmal den Rückstand ohne weiteres in Kochsalzlösung aufschwemmte und dem Kaninchen applizierte.

1. Berücksichtigt man, daß eine geringe Giftmenge schon genügt, Veränderungen zu erzeugen, und daß diesmal verhältnismäßig viel Kultur genommen wurde, die Abwaschung dessenungeachtet nur zweimal geschah, so ist zu erwarten, daß das Toxin nicht vollständig beseitigt sein kann, was auch in der Tat der Fall war.

2. Um das Toxin völlig abzuwaschen, sollte man kleinere Mengen Kultur nehmen, und sie mehrmals abwaschen.

IV. Versuchsreihe.

Nach den Ergebnissen beider vorhergehenden Versuchsreihen sollte eine 2—5malige Abwaschung genügen, um das Toxin zu entfernen. Dessenungeachtet habe ich diesmal 8mal Abwaschungen vorgenommen mit Rücksicht darauf, daß ich ungefähr das doppelte Quantum Kultur (die Hälfte der III. Versuchsreihe) mit derselben Anzahl Zentrifugalröhrchen behandelte, wie bei der II. Versuchsreihe.

1) Ich habe keine toxischen Veränderungen angetroffen, aber solche des Colon- und Dünndarmgiftes.

2) Das Toxin kann demnach durch mechanisches Waschen gewissen Grades vom Bacillenleib entfernt werden. Die Hypothese über mechanische Gifttrennung (a 1) ist somit belegt worden, ebenso die Hypothese, daß das Toxin sezerniertes Gift ist.

3) Weiterhin werde ich zu prüfen versuchen, ob es gelingt, mit größerer Menge Kultur und weniger Abwaschungen dasselbe Resultat zu erzielen, und noch weiter, ob sich durch Abwaschungen gewissen Grades das hypothetisch im Unterhautgewebe eingeschlossene Dünndarmgift gewinnen läßt.

V. Versuchsreihe.

Diesmal wurde anderthalbmal soviel Quantum Kultur in derselben Anzahl Röhrchen, wie das letzte Mal 6mal abgewaschen.

1. Ich beobachtete diesmal keine Veränderungen des Blinddarms, aber solche des Colon und des Dünndarms.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. Bei geringeren Veränderungen des Colon waren solche des Dünndarms viel bedeutender als in der letzten Versuchsreihe.

3) Das Toxin wird durch mechanisches Waschen gewissen Grades abgewaschen.

4) Die Veränderungen des Dünndarms werden in der II. Versuchsreihe vermißt; sie waren in der IV. geringer als solche des Colon, und in der 5. verhältnismäßig bedeutend. Ihre Intensität oder ihr Vorkommen überhaupt hängt wahrscheinlich vom Grade der Giftabwaschung ab.

5) Die Erfahrung, daß die Veränderungen des Dünndarms diesmal bei geringen Veränderungen des Colon bedeutender waren als in der VI. Versuchsreihe, sowie daß sie in der I. gänzlich vermißt wurden, stimmt mit der Hypothese, daß das Dünndarmgift ein Untergift sei, überein, denn es geht bei Waschungen schwerer als das Inhalt- oder Colongift und leichter als das Haut- oder Nervengift verloren.

Schlußbetrachtungen.

1) Wie ich vorausgesehen hatte, läßt sich das sezernierte Toxin durch Abwaschungen entfernen.

2) Meine Ansicht, daß der Kaninchentod auf das Nervengift zurückzuführen ist, gründete sich auf die Erfahrung, daß sehr viele Kaninchen ohne bedeutende Darmläsionen doch unter Nervensymptomen zugrunde gehen, ferner auf die Berichte Doerrs und vieler anderer Autoren, die sich mit dem Studium der pathologischen Veränderungen der Nervenzentren befaßt haben. Manche Punkte, z. B. ob das Nervengift für sich allein wirkt, oder ob es der Mitwirkung anderer Giftstoffe bedarf, oder ob die Veränderungen des Nervensystems als Teilerscheinungen einer allgemeinen Vergiftung anzusehen seien usw., blieben unaufgeklärt. Nun ist es aber festgestellt, daß es ein spezifisches Nervengift gibt, welches für sich allein wirkt, wenn die anderen Gifte durch zu starke Verdünnung ihre Wirkungen verloren haben (Versuch 1), und welches bei schwacher Abwaschung mit allen anderen Giften, bei stärkerer Abwaschung mit anderen Leibesgiften und bei Extraktion tüchtig abgewaschener und zerriebener Bacillen allein vorkommt, und dann ohne Darmveränderungen unter paralytischen Erscheinungen zum Tode führt; das Nervengift ist demnach ein spezifisches selbständiges Gift, und zwar Hüllengift.

3) Die Lokalisation des Nervengiftes in der Bacillenmembran geht zwar aus dem Resultat der zweiten Versuchsreihe hervor, will man jedoch dies deutlicher beweisen, so könnte man den Bakterienrückstand (in der II. Versuchsreihe bediente ich mich dessen Extraktes) dem Kaninchen applizieren und zusehen, ob das Tier ohne irgendwelche Darmläsionen unter paralytischen Erscheinungen verendet.

Aus diesem Grunde bedauere ich, bei der II. Versuchsreihe, die ja einem anderen Zwecke dienen sollte, den Bakterienrückstand nicht appliziert zu haben. Das Extrakt enthielt zwar das Nervengift, aber in so geringer Menge, daß das Tier länger als bei anderen Versuchen lebte und wohl deshalb, weil der Rückstand nicht mehr viel Nervengift enthielt. Jedenfalls ist es sicher, daß das Nervengift, das zuletzt extrahiert wird, in der Bacillenmembran enthalten ist.

4) Wenn das durch gehörige Abwaschung des Toxins und des Colongiftes entledigte Gift, dem Kaninchen injiziert, den Tod (Nervengift!) und die Veränderungen des Dünndarms hervorruft, nach weiterer Abwaschung aber nur den Tod herbeiführt, so wäre die Lokalisation des Dünndarmgiftes unterhalb der Membran des Bacillus noch unzweideutiger festgestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5) Die normale Anzahl der Waschungen, die notwendig ist, um ein gewisses Gift aus der Kultur zu entfernen, habe ich noch nicht festgestellt. Es könnte durch Abwaschversuche mit dem jedesmaligem Tierversuch geschehen; Voraussetzung hierbei wäre: gleiche Menge Kultur, gleiche Anzahl Zentrifugalröhrchen und bestimmtes Quantum Flüssigkeit. Doch machen die individuelle Eigentümlichkeit sowohl der Bacillen als auch der Kaninchen (I. Bericht, Betrachtung 4 C.) und die Eigenschaft der Shiga-Bacillen, bei Zerstörung teigig zu werden, so daß die einzelnen Bacillen schwer zu trennen sind, die Arbeit von vornherein nicht leicht.

6) Bei der Applikation des Bouillongiftes (I. Bericht, Versuch I) und des toxinfreien Giftes (Versuch IV und V) wurden die Veränderungen des Wurmfortsatzes gefunden, während sie Applikation des Nervengiftes (Versuch II) fehlten.

7) Es liegt auf der Hand, anzunehmen, daß sie weder dem Toxin noch dem Nervengift, sondern entweder dem Colonbacillenleibesgift oder dem Dünndarm-(Untermembran-)Gift zuzuschreiben sind. Weitere Untersuchungen sollen auch darüber Aufklärung verschaffen.

7) Es ist festgestellt worden, daß man auf mechanischem Wege durch Abwaschung:

a) ein toxin- (sezerniertes Gift) freies Mischgift,
b) reines Nervengift gewinnen kann.

Gelingt es nun auf demselben Wege

c) ein Gemisch von Dünndarm- und Nervengift zu gewinnen, so könnte man

durch Immunisierung folgende Gifte im Blutserum gewinnen:

mit Gift a
d) das reine Toxin, welches nur im Blinddarm pathologische Veränderungen hervorruft;

mit Gift b
e) ein Gemisch von Toxin, Colon- und Dünndarmgift, welches keine paralytischen Erscheinungen auslöst;

mit Gift c
f) ein Gemisch von Toxin und Colongift; weiter durch Immunisierung und Bindung

mit Gift d (Imm.) und Gift f (Bind.);
g) reines Colongift;

mit Gift f (Imm.) und Gift e (Bind.);
h) reines Dünndarmgift.

In Zukunft werde ich danach streben, erst die bestimmte Wiederholung der Abwaschung, welche nötig ist, um gewisse Gifte abzuwaschen, festzustellen und dann diese Hypothese weiter zu vervollkommnen.

Resumé.

1. Das Dysenteriegift setzt sich zusammen aus:

Blinddarmgift,
Colongift,
Dünndarmgift und
Nervengift,

deren jedes den ihm spezifischen Organteil angreift.

2. Ich habe über Giftarten und ihre Lokalisation folgende Hypothese aufgestellt:

a) Sezerniertes Gift (Toxin) — Blinddarmgift;

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Leibesgift (Endotoxin) { Hüllen-(Membran-)gift — Nervengift,
Unterhüllen-(Submembran-)gift — Dünndarmgift,
Inhaltgift — Colongift,

und habe ihre Richtigkeit zum Teil bewiesen.

3. Wird das Dysenteriegift bis auf einen gewissen Grad verdünnt, so wirkt nur noch das Nervengift, bei weiterer Verdünnung immer schwächer und zuletzt nicht mehr.

4. Der Tod des Kaninchens nach der Applikation des Dysenteriegiftes ist auf die Wirkung des Nervengiftes zurückzuführen.

5. Durch Abwaschen gewissen Grades der abgetöteten Shiga-Ruhrbacillen wird das Toxin entfernt, und

6. bei weiterer Abwaschung in gewissem Grade können auch das Colon- und Dünndarmgift entfernt werden, dann bleibt nur reines Nervengift übrig.

7. Ebenso könnte man durch Abwaschung bis zu einem gewissen Grade das Toxin und das Colongift entfernen und ein Gemisch von Dünndarm- und Nervengift gewinnen.

8. Mit dem unter 6) angegebenen Nervengift und den unter 5) und 7) angegebenen Giftgemischen könnte man durch Immunisierung und Giftbindung (Neutralisation) auch andere Gifte in reinem Zustande gewinnen.

9. Die Veränderungen des Wurmfortsatzes wären entweder auf das Colon- oder Dünndarmgift zu beziehen.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Herrn Prof. Dr. Sata für die freundliche Anregung und Leitung, dem Herrn Dr. Ishii für den Beistand mit Wort und Tat, den Herren Prof. Dr. Fukuhara, Prof. Dr. Tanaka, Prof. Dr. Ogushi, Dr. Arima und Dr. Honjo für ihr wohlwollendes Entgegenkommen meinen herzinnigsten Dank auszusprechen.

Nachdruck verboten.

Der Einfluss der intravenösen Sublimatinjektion auf die Schutzstoffe des Organismus.

[Aus der I. Frauenklinik der Universität zu Budapest (Direktor: Hofrat Prof. Bársony).]

Von Dr. **Lajos Kalledey.**

Auf dem Internationalen Aerztekongreß 1909 hielt Prof. Bársony einen Vortrag, in welchem er über ein Verfahren berichtete, mit welchem man an der unter seiner Direktion stehenden Klinik die fiebernden Wöchnerinnen bzw. sämtliche fiebernde Kranken behandelt. Eine bisher ungewohnte Verabreichungsweise des Sublimats, die intravenöse Injektion desselben (Corrosiv intra venam = C. i. v.), ist das Wesen der Behandlung. Das Resultat, welches wir Tag für Tag auf unserer Klinik von diesem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verfahren vor Augen haben, kommt, wie die meisten Arzneiwirkungen, vollständig unbekannterweise zustande.

Meine Absicht war, zu erproben, ob das C. i. v. einen Einfluß auf die Schutzkörper des Organismus ausübt, ob es sie vermehrt oder vermindert. Mit der Lösung dieser Fragen wollte ich einen theoretischen Grund schaffen für ein Verfahren, welches sich in der Praxis gut bewährte, und weiterhin wollte ich eine von Tag zu Tag beobachtete Wirkung erklären.

Der Organismus reagiert auf jede Einwirkung, wenn Bakterien oder deren Toxine auf einen Organismus einwirken, so produziert der Organismus Antikörper, deren Aufgabe die Schwächung, Neutralisierung und Bindung ist. Die Einführung großer Mengen solcher Körper oder die sehr schnelle Produktion derselben gegenüber einem Agens kann den Organismus schädigen, ja er kann auch der Einwirkung derselben erliegen. Die verstärkte Produktion dieser Antikörper, sowohl die Einführung derselben in fertiger Form als auch die Gewinnung der nötigen Zeit zur Produktion, ist die Aufgabe und das Streben von Heilungsvorgängen den bakteriellen Erkrankungen gegenüber.

Diese Schutzkörper sind auch im normalen Körper vorhanden (Ehrlich). Bei der Immunisierung oder bei einer Erkrankung stellt sich eine Ueberproduktion derselben ein. Wenn wir von den Schutzkörpern des Organismus sprechen, so verstehen wir unter diesen in ihrem Wesen und in ihrer Struktur noch derzeitig vollständig unbekannte Körper, mit welchen wir ein Symptom erklären, welches wir in dem Kampfe des Organismus gegenüber dem infektiösen Agens beobachten können. Z. B. verstehen wir unter Agglutininen Körper, deren Anwesenheit dem Serum eine agglutinierende Fähigkeit verleiht. Nach Ehrlich bindet der eine Teil dieser Körper den in den Organismus gelangten Infektionskörper, der andere Teil besitzt die Fähigkeit der eigentlichen bakteriziden Wirkung. Im ersten Teil sind die Agglutinine, Lysine und Präzipitine inbegriffen, im zweiten Teil das Komplement, oder nach Buchner das Alexin, nach Metschnikoff die Cytase. Das Komplement ist der eigentlich aktive Körper, welchen wir bei 56° C in $^1/_2$ Stunde wirkungsunfähig und hiermit das Serum inaktiv machen können. Nur mit dieser Inaktivierung des Serums ist es möglich geworden, einen Immunstoff quantitativ zu bestimmen. Zu einer serologischen Reaktion, z. B. zu einem hämolytischen Versuche, benötigen wir inaktives Hämolysin (Ambozeptor), reaktivierendes Komplement und Blutkörperchen, welche zur Auflösung bestimmt sind. Zur Lösung gleicher Mengen Blutkörperchen brauchen wir mehr Hämolysin, wenn das Komplement in kleinem, und weniger Hämolysin, wenn das Komplement in größerem Quantum dazu gegeben wird. Also zur Bestimmung der Quantität eines Faktors ist die Kenntnis der beiden anderen nötig. Mittels der Inaktivierung wurde es also möglich, exakte quantitative serologische Untersuchungen zu machen, auch können wir so mit einer bestimmbaren Quantität des Komplements bzw. Ambozeptors arbeiten.

Die quantitative Veränderung der Schutzstoffe im Serum untersuchte ich in den hier folgenden Experimenten nach der Behandlung mit C. i. v. Die Veränderungen der Quantität des Komplements, der Normalagglutinine und Normallysine untersuchte ich bei Menschen bzw. graviden Frauen; die spezifischen Antikörper, Lysine und Agglutinine bei Kaninchen, die vorher mit Typhus bzw. mit Hammelblutkörperchen behandelt waren.

Als Pfeiffer sein Phänomen entdeckte, fand er das gewisse „Etwas", ohne welches sein Phänomen nicht entstand, und welches in

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

jedem normalen Serum immer vorhanden ist. Zwar kamen wir durch die Arbeiten von Bordet, Ehrlich, Morgenroth, Buchner, Sachs und später Lüdke, hauptsächlich aber Kiss um vieles näher in der Erkenntnis des Komplements, doch wissen wir noch immer nicht, was es ist und wie es entsteht. Buchner und Ehrlich halten das Komplement für ein Sekret der Leukocyten, Metschnikoff für ein Zerfallsprodukt derselben. Nach den heutigen Ansichten ist die fermentative Eigenschaft des Komplements so gut wie festgestellt. Ich habe in meinen Untersuchungen genau beobachtet, ob ein Zusammenhang zwischen den quantitativen Veränderungen des Komplements und der Leukocyten zu finden wäre. Lüdke untersuchte zum erstenmal die quantitative Veränderung des Komplements und fand beim Hungern eine Verminderung, beim Aufenthalt im Warmen und bei Verabreichung von Pilocarpin eine Steigerung des Quantums. Hierher gehören teilweise die Untersuchungen Kreibichs, welcher die Veränderungen der Bakterizidie nach Quecksilberinjektionen beobachtete; doch waren seine Untersuchungen nicht speziell auf das Komplement gerichtet. Nach den Beobachtungen von Morgenroth und hauptsächlich Kiss können wir mit einer gewissen Sicherheit sagen, daß das Quantum des Komplements und Ambozeptors auf die Intensität und Geschwindigkeit der Reaktion einen großen Einfluß ausübt. Die Reaktion ist nämlich mit einer gleichen Menge Ambozeptor intensiver, wenn wir viel Komplement dazu geben, als wie mit weniger Komplement. Dagegen haben wir zur Bindung bestimmter Mengen Antigen mehr Ambozeptor nötig, wenn wir wenig Komplement nehmen, und weniger Ambozeptor nötig, wenn wir mehr Komplement hinzufügen. Neuber untersuchte gründlich die quantitativen Veränderungen des Komplements nach Verabreichung von Arzneimitteln. Er untersuchte nach der Injektion von verschiedenen Quecksilberpräparaten (Sublimat, Kalomel, Hydrarg. atoxylic. und Hydrarg. salycilic.) die quantitativen Veränderungen des Komplements. Er führte seine Versuche ebenfalls an Menschen und Tieren aus. Einen zweifellosen Einfluß beobachtete er in jedem Falle, und zwar stieg das Quantum des Komplements vom 3.—5. Tage angefangen, am 7.—10. Tage erreichte es das Maximum, dann fiel es am 13.—15. Tage auf die ursprüngliche Menge zurück. Er beobachtete niemals eine Verminderung des Komplements nach der Injektion und konnte niemals die „negative Phase“ konstatieren, wie es Kreibich in der oben genannten Arbeit bei der Bakterizidie jedesmal getan hat.

Nachdem ich das Quantum des Komplements vorher bestimmt hatte, untersuchte ich die Wirkung einer einmaligen Injektion von 3 oder 5 mg C. i. v. am 1., 3., 5. usw. Tage nach der Injektion. Die Resultate wären pünktlicher und besser vergleichbar gewesen, wenn ich mit sämtlichen Versuchsseris eines Patienten auf einmal und mit derselben Blutkörperchenemulsion die Reaktion hätte durchführen können. Denn ich kann die Unterschiede, welche zwischen etwas älteren oder jüngeren, mehr oder weniger widerstandsfähigen Blutkörperchen desselben Tieres vorhanden sind, nicht für vollständig einflußlos erklären. Ich habe die Reaktion Tag für Tag gemacht, wenn ich versuchte, das Serum bis zum Ende der Reaktion im Frigo-Apparat aufzubewahren, wurde es, obwohl ich diesen bei einer Temperatur von 5—6° C hielt, dennoch wirkungslos. Bei den einzelnen Reaktionen achtete ich sehr darauf, daß ich die Emulsion gleichmäßig herstellte, daß ich denselben Ambozeptor in derselben Verdünnung immer auf die Hälfte des Titers benützte. Die Reaktion wurde vorgenommen mit 3 ccm Flüssigkeit, nämlich 1 ccm 5-proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gewaschener Hammelblutkörperchenemulsion, 1 ccm Hämolysin und in fallender Menge das Versuchsserum mit 0,9-proz. Kochsalzlösung auf 1 ccm ergänzt. Nach kräftiger Durchschüttelung kamen die Versuchsröhren in den Thermostaten auf 2 Stunden und von hier in den Eisschrank auf 24 Stunden, und nur nach vollständiger Absenkung notierte ich das Resultat (Tabelle I—V).

Meine Bezeichnungen bei diesen wie bei den anderen Versuchen sind folgende:

— = Vollständige Lösung der Blutkörperchen, die Flüssigkeit ist überall gleichmäßig rot gefärbt und durchsichtig; bei der Agglutination ist die Flüssigkeit gleichmäßig trübe.

∓ = Beinahe vollständige Lösung, nur bei gründlichem Durchschütteln sehen wir eine kleine Trübung; bei der Agglutination ist eine kleine Wolke im unteren Teil der gleichmäßig trüben Flüssigkeit.

± = Der oben beschriebene Befund etwas mehr ausgeprägt. Die Unterscheidung halte ich als Uebergang nötig, weil der Unterschied zwischen dieser und der nächsten Qualifikation auch so noch zu groß ist; die Uebergangsformen reihte ich immer in eine niedrigere Qualifikation ein.

+ = Ein kleiner, aber ausgesprochener Teil der Blutkörperchen liegt auf dem Boden der Röhre, die Flüssigkeit ist aber gleichmäßig und deutlich rot; bei der Agglutination ist die Flüssigkeit im oberen Drittel in 2 Teile geteilt, der obere Teil weniger, der untere Teil vollständig trüb.

++ = Ein großer Teil der Blutkörperchen ungelöst am Boden des Glases, die Flüssigkeit ist rosafarben; bei der Agglutination reicht die sehr trübe Flüssigkeit nur bis auf die halbe Höhe, die obenstehende Flüssigkeit ist fast vollständig klar.

+++ = Blutkörperchen sind überhaupt nicht gelöst, die Flüssigkeit ist vollständig klar; bei der Agglutination liegt der Bakterienknäuel am Boden, die Flüssigkeit ist ganz klar.

Schon hier sei bemerkt, daß die obige Unterscheidung bei der Agglutination große Schwierigkeiten bereitete und daß ich nur mittels der Untersuchung von aus mehreren Schichten des Kölbchens entnommenen hängenden Tropfen zu den obigen Unterscheidungen gelangte.

Wenn wir die in den Tabellen I—V beschriebenen Resultate durchsehen, so können wir daraus schließen, daß das C. i. v. den Komplementgehalt des Serums beeinflußt. An dem Tage nach der Injektion vermindert sich das Komplement. Am 3. Tage bleibt es auch meist unter dem Normalen, dann vermehrt es sich und erreicht am 5.—6. Tage die normale, am 7.—11. Tage die maximale Menge, von da nimmt es wieder an Quantum ab und am 13.—16. Tage fällt es bis zum normalen Quantum, zuweilen auch unter dieses.

Meine Resultate stimmen im großen und ganzen mit jenen Neubers überein. Während er nach der subkutanen Injektion des Sublimats

Tabelle I.

G. J., No. 1088. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	6. Juli. 9. Tag	8. Juli. 11. Tag	10. Juli. 13. Tag	
0,33	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,165	0,0025	1,0 „	2 „	—	∓	∓	—	—	—	—	—	—
0,083	0,0025	1,0 „	2 „	±	±	±	∓	—	—	—	+	—
0,041	0,0025	1,0 „	2 „	++	+++	++	+	∓	∓	±	+	—
0,020	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	—
0,01	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—
Kontrolle:												
0	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

Frau W. A. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchen-emulsion	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	26. Juli. 9. Tag
0,33	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—
0,166	0,0025	1,0 „	2 „	∓	∓	—	—	—	—
0,083	0,0025	1,0 „	2 „	±	+	±	∓	∓	—
0,041	0,0025	1,0 „	2 „	+	++	++	±	+	+
0,021	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	++	+++	+++
0,010	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Kontrolle:									
0	**0,0025**	**1,0 ccm**	**2 Std.**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**

Tabelle III.

Jos. K. Bekam 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchen-emulsion	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,33	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,165	0,0025	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	∓	∓
0,082	0,0025	1,0 „	2 „	∓	—	±	±	—	∓	∓	±	+
0,041	0,0025	1,0 „	2 „	+	∓	+	+	∓	+	++	++	++
0,021	0,0025	1,0 „	2 „	++	++	++	+	++	+++	+++	+++	+++
0,011	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
Kontrolle:												
0	**0,0025**	**1,0 ccm**	**2 Std.**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**	**+++**

Tabelle IV.

Sr. A. Bekam 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchen-emulsion	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,33	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,165	0,0025	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	∓
0,082	0,0025	1,0 „	2 „	∓	∓	∓	∓	—	—	∓	∓	±
0,041	0,0025	1,0 „	2 „	±	±	+	+	±	±	+	±	+
0,021	0,0025	1,0 „	2 „	+	++	++	++	++	++	+++	++	++
0,011	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Kontrolle:												
0	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle V.

P. R. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Hämolysin in 1 ccm 0,5-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,33	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,165	0,0025	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	∓	∓
0,082	0,0025	1,0 „	2 „	∓	∓	∓	—	—	—	±	±	±
0,041	0,0025	1,0 „	2 „	++	±	+	+	∓	∓	++	+	++
0,021	0,0025	1,0 „	2 „	+++	++	++	++	+	++	+++	++	+++
0,011	0,0025	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Kontrolle:												
0	0,0025	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

niemals die Verminderung des Komplements beobachtete, konnte ich dagegen bei der intravenösen Injektion diese Erscheinung immer finden. Wenn ich auch mit Sicherheit diese Erscheinung nicht erklären kann, so könnte man doch annehmen, daß bei der intravenösen Injektion, wo das Arzneimittel auf einmal in die Blutbahn gelangt, der Reiz, welcher die größere Produktion des Komplements hervorruft, intensiver ist und somit die primäre destruktive Wirkung mehr zur Geltung kommt. In der oben genannten Arbeit beschreibt Kreibich die Verminderung der Bakterizidie 24—48 Stunden nach den subkutanen Sublimatinjektionen. Auch er konnte keine befriedigende Erklärung geben. Ich will schon hier betonen, daß ich in der Wirkungsweise des Quecksilbers eine sehr interessante Beobachtung gemacht habe, was übrigens Neuber auch schon erwähnte, nämlich, daß der Einfluß der Injektionen vollständig gleichmäßig war, sowohl dem Komplement wie den nachfolgenden Antikörpern gegenüber, mochte ich 3 oder 5 mg C. i. v. injizieren. Ich komme noch in der Zusammenfassung auf dieses Thema zurück.

Wie ich schon oben erwähnte, behaupten Metschnikoff, Buchner und Ehrlich, daß zwischen dem Komplement und den Leukocyten ein inniges Verhältnis besteht. In meinen Untersuchungen, in welchen ich die quantitativen Veränderungen des Komplements beobachtete, gab ich auch auf die Veränderungen der Zahl der Leukocyten acht. Nach Metschnikoffs Phagocytenlehre wären doch eben diese die Hauptschutzelemente des Organismus. Seine epochalen Versuche, in welchen er bewiesen hat, daß diese amöboiden Körper das Agens nicht nur in sich einschließen, sondern mit Hilfe eines Fermentes auch vernichten, schafften eine ganz neue Richtung in den Versuchen, und wurden Grundsätze einer derzeit schon gut ausgearbeiteten Behandlungsmethode.

Die Hyperleukocytose wollte man zur Heilung der Infektionskrankheiten benützen. Solche Hyperleukocytosen konnte man nach Verabreichung gewisser Stoffe (Spermin, Nukleinsäure) feststellen. Die Frage der Leukocyten in der Gynäkologie studierte Horváth sehr gründlich. Seine Erfahrungen darüber legte er in seiner auf dem Internationalen Aerztekongreß 1909 vorgetragenen Arbeit nieder. Auch untersuchte Horváth die Einwirkung des C. i. v. sowohl auf die Qualität, wie auch auf die Quantität der Leukocyten. Haucks Arbeit umfaßt auch die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kleinsten Details dieser Frage. Wollte ich die Einzelheiten dieser Frage besprechen, so würde ich mich von dem eigentlichen Zweck dieser Arbeit sehr weit entfernen; ich verweise deswegen auf die obigen zwei Arbeiten.

In meinen Fällen fand ich bei dem Zählen der Leukocyten vor der C. i. v.-Injektion als Maximum 8000, als Minimum 6000; nach der Injektion 10000 als Maximum und 7600 als Minimum. Eine entschiedene Vermehrung der Leukocyten bzw. eine nennenswerte Leukocytose fand ich also nicht; jedenfalls muß ich aber betonen, daß die Leukocyten sich in keinem Falle vermindert haben, eher noch vermehrt, wenn auch nicht in nennenswertem Maße. Beachtenswert ist aber jedenfalls bezüglich des Zusammenhanges zwischen den Leukocyten und dem Komplement, daß die Leukocyten bei der so ziemlich ausgesprochenen Vermehrung des Komplements sich nur unwesentlich vermehrt haben.

Die quantitative Veränderung der Agglutinine und deren Bestimmung ist ein in der Praxis am meisten benütztes Kapitel der Serologie. Infolge der großen Brauchbarkeit der Reaktion kam es, daß man die Agglutination bis auf das exakteste studierte und daß man mit keiner Seroreaktion so viel Experimente ausführte, als eben mit dieser.

Den Einfluß der Arzneimittel auf die Agglutinine untersuchte zum erstenmal Schwartzmann. Dieser konnte die agglutinierende Fähigkeit des Hundeserums auf die roten Blutkörperchen des Kaninchens feststellen, und fand, daß am 3. Tage nach der Injektion der Agglutinationstiter von 1 : 10 auf 1 : 150 gestiegen war. Dohi injizierte 2—3 mg Sublimat mit Staphylococcus aureus vorbehandelten Kaninchen, untersuchte nach 1—2 Tagen die Agglutinine und stellte fest, daß das Sublimat keinen Einfluß auf die Agglutinine hatte. Ich kann infolge meiner Resultate Dohis Untersuchungen nur bestätigen, denn nach 1—2 Tagen konnte auch ich keinen Einfluß feststellen, derselbe war immer erst später nachweisbar. Neuber untersuchte die quantitative Veränderung der Agglutinine an mit Typhus immunisierten Kaninchen. In jedem Falle sah er einen Einfluß, und zwar bis zum 2.—3. Tage eine Verminderung und dann eine Vermehrung, und zwar am 10. Tage bis zur normalen, am 12.—15. Tage bis zur maximalen Menge. Hier also fand auch er eine negative Phase, welcher eine positive folgt.

In meinen Untersuchungen bestrebte ich mich, die quantitativen Veränderungen teils der Normalagglutinine, teils der spezifischen Typhusagglutinine zu bestimmen. Bei denselben Personen, bei welchen ich das Komplement untersuchte, beobachtete ich auch die Normalagglutinine. Zu den Agglutinationsversuchen benutzte ich eine 20-stündige Typhusbouillonkultur und keine Bakterienemulsion, weil die Bouillon teils gleichmäßiger verteilt ist, teils weil die Konzentration auch immer eine gleichmäßigere, als bei der von Fall zu Fall angefertigten Emulsion ist.

Ein einzelnes Versuchsröhrchen enthielt 2 ccm Flüssigkeit; 1 ccm Bouillon und 1 ccm verdünntes Serum. Die Röhren kamen auf 2 Stunden in den Thermostaten bei 37° C, nachher wurde das Resultat abgelesen. Es war immer schwierig, zu bestimmen, in welche Klasse die einzelnen Röhrchen eingereiht werden sollen. Bei den fraglichen Exemplaren bzw. bei den Uebergangsformen untersuchte ich immer im hängenden Tropfen den Grad der Agglutination, manches Mal in aus mehreren Schichten angefertigten Präparaten, bis ich dieselben in eine Klasse einreihen konnte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VI.

G. J. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillon-kultur	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	6. Juli. 9. Tag	8. Juli. 11. Tag	10. Juli. 13. Tag
0,5	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,25	1,0 „	2 „	∓±	±	+	++	+++	+++	+++	++
0,125	1,0 „	2 „	—	—	—	±	++	+++	++	—
0,063	1,0 „	2 „	—	—	—	—	++	++	∓	—
0,031	1,0 „	2 „	—	—	—	—	±	±	—	—
0,016	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—
					Kontrolle:					
0	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle VII.

Frau W. A. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillon-kultur	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	6. Juli. 9. Tag
0,5	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,25	1,0 „	2 „	∓±	±	±	+	+++	+++
0,125	1,0 „	2 „	∓±	—	—	±	+++	++
0,063	1,0 „	2 „	—	—	—	—	++	±
0,031	1,0 „	2 „	—	—	—	—	±	±
0,016	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—
				Kontrolle:				
0	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—

Tabelle VIII.

Jos. K. Bekam 5 mg Civ.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillon-kultur	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
0,25	1,0 „	2 „	∓±	±	++	+++	+++	+++	+++	++	±
0,123	1,0 „	2 „	—	—	±	++	+++	+++	++	—	—
0,061	1,0 „	2 „	—	—	—	±	++	+++	+	—	—
0,031	1,0 „	2 „	—	—	—	—	+	+	—	—	—
0,016	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,008	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,004	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle IX.

Sr. A. Bekam 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillon-kultur	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
0,25	1,0 „	2 „	∓+	±	++	+++	+++	+++	+++	++	±
0,123	1,0 „	2 „	∓	—	±	++	+++	+++	++	—	—
0,061	1,0 „	2 „	—	—	—	±	++	+	±	—	—
0,031	1,0 „	2 „	—	—	—	—	+	±	—	—	—
0,016	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,008	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,004	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle X.

P. R. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillon-kultur	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,25	1,0 „	2 „	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+
0,123	1,0 „	2 „	∓	—	±	++	+++	+++	++	—	—
0,061	1,0 „	2 „	—	—	—	±	++	++	+	—	—
0,031	1,0 „	2 „	—	—	—	—	+	—	—	—	—
0,016	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,008	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,004	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Laut der hier angeführten Tabellen VI—X ist die Wirkung des C. i. v. auf die Agglutinine eine gleiche wie auf das Komplement. Der Agglutinationstiter fällt am 1.—3. Tage auf die Hälfte der Normalen, von da an steigt die Menge der Agglutinine stufenweise, und zwar am 7.—9. Tage auf das Vierfache, nachher ist wieder ein Abfall der Menge bis auf das Normale oder auf eine kleinere Menge konstatierbar.

Die spezifischen Agglutinine (Tabelle XI—XII) beobachtete ich an immunisierten Kaninchen. Zu diesem Zwecke injizierte ich das Kaninchen 3mal in Intervallen von einer Woche je 1 ccm 20-stündiger Typhusbouillonkultur subkutan, welche durch Erwärmung auf eine Temperatur von 56° C während einer Stunde abgetötet waren. Die subkutane Injektion wählte ich darum, weil in der Intensität der Reaktion keine Differenz nachweisbar ist, und weil ich die Venen schonen wollte. Nach der 3. Injektion wartete ich noch eine Woche und erst dann fing ich an, den Agglutinationstiter zu untersuchen. Erst als das Serum 2mal nacheinander in derselben Verdünnung agglutinierte, habe ich einem Kaninchen 3, dem anderen 5 mg C. i. v. injiziert und erst dann beobachtete ich die Wirkung. Im großen und ganzen ist die Wirkung ein und dieselbe auf die spezifischen Agglutinine, wie auf die nicht-spezifischen menschlichen Agglutinine. Bei den spezifischen Agglutininen fand ich also auch eine negative Phase (3.—5. Tag), nach welcher eine

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XI.

Kaninchen No. VII. Bekam 3mal 1 ccm Typhusbouillon. 3 mg C. i. v.

Serumverdünnung mit 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillonkultur	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	12. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	15. August. 15. Tag
1:50	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:100	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:200	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:400	1,0 „	2 „	++	+	+	±	+	++	+	—
1:800	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	+	—	—
1:1000	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XII.

Kaninchen No. II. Bekam 3mal 1 ccm Typhusbouillon. 5 mg C. i. v.

Serumverdünnung mit 0,9-proz. NaCl-Lösung	20-stündige Typhusbouillonkultur	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	11. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	16. August. 15. Tag
1:50	1,0 ccm	2 Std.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:100	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:200	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:400	1,0 „	2 „	+	+	—	+	+++	+++	+	—
1:800	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—
1:1000	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—

positive (bis 15. Tag) folgt und dann eine Ausgleichung, bei welcher die Menge der Agglutinine etwas geringer wird als gewöhnlich. Die Zeit der einzelnen Phasen fällt nicht vollständig zusammen mit der bei dem Komplement gefundenen.

Es wurde bisher nur eine kleine Anzahl von Versuchen gemacht, die das Verhalten der Lysine gegenüber Arzneimitteln bestimmen. Dohi untersuchte die Wirkung des Jod, Arsen und Quecksilber auf die hämolysierende Fähigkeit des Serums. Die Fähigkeit verringerte sich am 2. bis 3. Tage und dann erhöhte sie sich, um am 12. Tage ihr Maximum zu erreichen, und von nun an verminderte sie sich wieder. Nach mehrmaliger Verabreichung des Arzneimittels sah Dohi eine Verminderung des Hämolysins, das auch auf dieser niedrigen Stufe blieb. Neuber untersuchte die Wirkung des Quecksilbers auf die Lysine teils an mit Typhus immunisierten Kaninchen, teils an syphilitischen Kranken. Seine Resultate stimmen im allgemeinen mit jenen Dohis überein, nur beobachtete er den minimalen Wert am 8., den maximalen am 14. Tage.

Einen Teil meiner Untersuchungen führte auch ich, wie die oben erwähnten, mit Hämolysin aus. Die normalen Hämolysine wurden an Graviden und Wöchnerinnen untersucht, denen ich nach der Bestimmung des normalen Lysinquantums 3—5 mg C. i. v. injizierte. Die Veränderungen der spezifischen Hämolysine beobachtete ich an mit Hammelblutkörperchen behandelten Kaninchen. Zu diesem Zwecke wurden 3mal in wöchentlichen Zeiträumen je 1 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen subkutan injiziert. Am 8. Tag nach der 3. Injektion, nach der Bestim-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mung des hämolytischen Titers verabreichte ich einem Versuchstier 3, dem anderen 5 mg C. i. v. und untersuchte das Serum am 1., 3., 5. usw. Tag. Ich habe das menschliche Serum, sowie das von immunisierten Kaninchen stammende, eine halbe Stunde lang bei 56° C inaktiviert. Um weiterhin auch diese minimalen Unterschiede zu vermeiden, welche zwischen den von Fall zu Fall angefertigten Blutkörperchenemulsionen bestehen, habe ich die Sera im Frigo-Apparat bei —5—6° C aufbewahrt. Im allgemeinen hält man die Bakteriolysine und die Hämolysine für denselben Stoff. Ich hielt es für wichtig, auch die Bakteriolysine zu bestimmen. Zu dieser Bestimmung wählte ich nicht das bekannte Pfeiffersche Phänomen, sondern das in Citrons Methodik beschriebene Vorgehen von Neisser und Wechsberg in der umgearbeiteten Weise von Stern und Korte. Die zur Untersuchung bestimmten Sera und ein Kontrollserum habe ich eine halbe Stunde lang bei 56° C inaktiviert und sie stufenweise in kleineren Mengen in sterile Versuchsröhrchen gegossen und mit steriler Kochsalzlösung zu 1 ccm ergänzt. Zu diesem habe ich $^1/_2$ ccm 20-stündiger Typhusbouillonkultur in der Verdünnung 1:5000 und $^1/_2$ ccm 1:12 verdünntes Meerschweinchenserum zur Reaktivierung gegossen, und das Ganze auf 3 Stunden in den Thermostat gegeben; danach habe ich den Inhalt je eines Versuchsröhrchens zu einer Agarplatte verarbeitet. Nach 18—24 Stunden habe

Tabelle XIII.

G. J. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	6. Juli. 9. Tag	8. Juli. 11. Tag	10. Juli. 13. Tag
0,5	1,0 ccm	0,1	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	1,0 „	0,1	2 „	∓	±	—	—	—	—	—	—
0,125	1,0 „	0,1	2 „	±	±	∓	∓	∓	—	—	±
0,063	1,0 „	0,1	2 „	+	+	∓	+	±	—	±	+
0,031	1,0 „	0,1	2 „	++	++	+	++	+	∓	+	+
0,016	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	++	++	+++	+	++	++
0,008	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
0,004	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabelle XIV.

Frau W. A. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	27. Juni. Vor d. Injektion	28. Juni. 1. Tag nach der Injektion	30. Juni. 3. Tag	2. Juli. 5. Tag	4. Juli. 7. Tag	6. Juli. 9. Tag
0,5	1,0 ccm	0,1	2 Std.	—	∓	—	—	—	—
0,25	1,0 „	0,1	2 „	∓	±	∓	—	—	—
0,125	1,0 „	0,1	2 „	+	+	+	±	—	∓
0,063	1,0 „	0,1	2 „	++	+++	++	+	±	+
0,031	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	++	++	++
0,016	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,008	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,004	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ich die Kolonieen gezählt. Unbegreiflicherweise zeigte sich das Serum bei diesen Versuchen vollständig wirkungsunfähig, trotzdem daß es bei den Komplementbindungsreaktionen sich bestätigte, daß bei der Zubereitung des Serums kein Fehler gemacht worden ist.

Tabelle XV.

Frau Sr. K. Bekam 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 7. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	1,0 ccm	0,1	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,25	1,0 „	0,1	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,125	1,0 „	0,1	2 „	—	—	∓	±	—	—	—	—	∓
0,063	1,0 „	0,1	2 „	∓	∓	+	+	∓	—	—	±	+
0,031	1,0 „	0,1	2 „	+	+	++	+	+	±	±	+	++
0,016	1,0 „	0,1	2 „	++	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++
0,008	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
0,004	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Tabelle XVI.

Sr. A. Bekam 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 7. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	0,1	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	Koagulierte	—
0,25	0,1	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—		—
0,125	0,1	1,0 „	2 „	∓	∓	±	∓	—	—	—		±
0,061	0,1	1,0 „	2 „	±	±	+	+	∓	—	±		+
0,031	0,1	1,0 „	2 „	+	++	++	++	+	±	+		++
0,016	0,1	1,0 „	2 „	++	++	++	+++	++	+	++		+++
0,008	0,1	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++		+++
0,004	0,1	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++

Tabelle XVII.

P. R. Bekam 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	10. Juli. Vor d. Injektion	11. Juli. 1. Tag nach der Injektion	13. Juli. 3. Tag	15. Juli. 5. Tag	18. Juli. 8. Tag	20. Juli. 10. Tag	22. Juli. 12. Tag	24. Juli. 14. Tag	26. Juli. 16. Tag
0,5	0,1	1,0 ccm	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	Koagulierte	—
0,25	0,1	1,0 „	2 „	—	—	—	—	—	—	—		—
0,125	0,1	1,0 „	2 „	+	+	+	∓	—	—	—		±
0,062	0,1	1,0 „	2 „	+	++	++	+	∓	∓	∓		+
0,031	0,1	1,0 „	2 „	++	++	++	++	+	+	+		++
0,016	0,1	1,0 „	2 „	++	+++	+++	++	++	++	+++		+++
0,008	0,1	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++
0,004	0,1	1,0 „	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei den mit den Hämolysinen angestellten Versuchen gelangte ich zu denselben Resultaten, wie bei den oben beschriebenen Versuchen mit dem Komplement und den Agglutininen. Mit den bei Menschen festgestellten quantitativen Veränderungen des Normallysins (Tabelle XIII bis XVII) gehen Hand in Hand die Veränderungen der anderen Schutzstoffe des Serums. Am folgenden Tage nach der Injektion sehen wir auch hier eine Verminderung der Lysine, zwar nicht so ausgesprochen wie bei den vorigen — dann ist eine deutliche Vermehrung sichtbar, am 7.—11. Tage Kulmination, danach eine Verminderung unter die normale Menge. Diese Untersuchungen stimmen vollständig mit den Untersuchungen an immunisierten Kaninchen überein mit spezifischen Hämolysinen (Tabelle XVIII—XIX).

Tabelle XVIII.

Kaninchen No. 15. Bekam 3mal 1 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen. 3 mg C. i. v.

Serumverdünnung mit 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	11. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	16. August. 15. Tag
1 : 50	1,0 ccm	0,1	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	1,0 „	0,1	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	1,0 „	0,1	2 „	—	—	±	±	—	—	—	—
1 : 400	1,0 „	0,1	2 „	+	+	++	++	+	—	∓	+
1 : 800	1,0 „	0,1	2 „	++	++	+++	+++	++	+	±	++
1 : 1000	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++

Tabelle XIX.

Kaninchen No. 16. Bekam 3mal 1 ccm gewaschene Hammelblutkörperchen. 5 mg C. i. v.

Serumverdünnung mit 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	11. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	16. August. 15. Tag
1 : 50	1,0 ccm	0,1	2 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 100	1,0 „	0,1	2 „	—	—	—	—	—	—	—	—
1 : 200	1,0 „	0,1	2 „	∓	±	+	+	—	—	±	±
1 : 400	1,0 „	0,1	2 „	++	+++	+++	++	∓	±	++	++
1 : 800	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++
1 : 1000	1,0 „	0,1	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Auch dies spricht dafür, daß die spezifischen Schutzkörper auch normalerweise vorhanden sind, und bei der Immunisierung nicht die Qualität, sondern nur die Quantität derselben sich verändert. Ich erwähne auch hier, daß ich keinen Unterschied gesehen habe, als ich 3 oder 5 mg C. i. v. injizierte.

Durch die von Bordet in die Serologie eingeführte Komplementfixation bekam der Antikörper eine große praktische Rolle, weshalb letzterer der Gegenstand vieler Untersuchungen und Mitteilungen wurde. Ebenfalls empfehlen Wassermann und Bruck die Bestimmung des Quantums der Antikörper mit der Komplementbindungsreaktion an ty-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

phösen Tieren. Leuchs studierte diese Reaktion genauer und fand sie in so hohem Grade spezifisch, daß man mit ihrer Hilfe auch die verschiedenen Bakterienarten der Coli-Typhusgruppe unterscheiden kann. Nach Leuchs' Vorschriften, doch mit einer gewisser Transformation, arbeitete Neuber, der in der zitierten Arbeit auch die quantitativen Veränderungen der Antikörper gegenüber den gebräuchlichen Antiluetica untersuchte.

Diese Komplementbindungsreaktionen habe ich mit den zu den Agglutinationsversuchen immunisierten Kaninchensera gemacht. Das Antigen verfertigte ich nach Neubers Vorschriften. Zwar war es in meinem Falle nicht wichtig, daß das Antigen längere Zeit dieselbe Stärke behielt, da ich an ein und demselben Tag, an welchem ich das Antigen titrierte, meine sämtlichen Komplementbindungsreaktionen vornahm. Zur Gewinnung des Antigens infizierte ich 15 Petri-Platten mit Typhus und verstrich den Infektionsstoff mittels Glasstab gut auf die ganze Platte. Nach 20 Stunden wusch ich diese Agarplatten mit je 3 ccm 0,9-proz. Kochsalzlösung ab. Die so gewonnene milchig trübe Flüssigkeit brachte ich auf 24 Stunden in ein Wasserbad von 80° C, dann auf 48 Stunden in den Schüttelapparat; nachher zentrifugierte ich, bis die Flüssigkeit vollständig klar war, und dann gab ich 0,5 Proz. Phenol hinzu.

Auf die Frage hin, ob das in dieser Weise gewonnene Antigen konstant auf demselben Titer bleibt, kann ich keine Antwort geben, weil ich es nur einmal titriert habe, da ich es nur einen Tag benutzte. Zu meinen Versuchen nahm ich 0,25 ccm Antigen, fügte 0,2 ccm Serum und 0,1 ccm Komplement hinzu, mit 0,9-proz. Kochsalzlösung zu je 1 ccm ergänzt. Die 3 ccm enthaltenden Röhrchen brachte ich nach gründlicher Durchschüttelung auf eine Stunde in den Thermostat von 37° C, dann fügte ich den Röhrchen 1 ccm Hämolysin, auf die Halbverdünnung des Titers und 1 ccm 5-proz. gewaschene Hammelblutkörperchenemulsion zu. Nach gründlicher Durchschüttelung brachte ich sie wieder auf 2 Stunden in den Brutschrank und von da in den Eisschrank zur Absenkung, nachher las ich die Resultate ab. Die Resultate (Tabelle XX—XXI) überzeugen uns, daß die auf die spezifischen Antikörper ausgeübte Wirkung vollständig der auf die Agglutinine ausgeübten entspricht. An dem der Injektion folgenden Tage vermindert sich die Menge der Antikörper, vom 5. Tage an vermehrt sie sich und ungefähr am 13. Tage erreicht sie das Maximum. Meine Resultate stimmen mit jenen von Kreibich, Dohi und Neuber überein, abgesehen von einigen zeitlichen Differenzen.

Meine Resultate zusammenfassend, kann ich also behaupten, daß das C. i. v. die Schutzkörper des Organismus deutlich beeinflußt. Man kann regelmäßig oder besser gesetzmäßig beobachten, daß die von mir untersuchten Schutzstoffe nach einer an dem Tage nach der Injektion auftretenden kleinen Verminderung sich vermehren. In der Wirkung des C. i. v. kann man also eine kurze negative und danach eine längere und intensivere positive Phase unterscheiden.

Auch ich kann die Befunde früherer Beobachtungen bestätigen, daß das C. i. v. auf die molekulären Bestandteile des Blutes nicht destruierend wirkt, im Gegenteil, daß das C. i. v. diese immer noch vermehrt. Schließlich habe ich beobachtet, daß die Wirkung der Injektion immer dieselbe war ungeachtet dessen, ob ich 3 oder 5 mg C. i. v. injizierte.

Die Erklärung dieser Befunde kann ich aber nur sehr lückenhaft geben, da wir von der Herkunft und von dem Wesen dieser Körper bzw. Stoffe nur sehr wenig wissen, und nur betonen können, daß sie nach

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XX.

Kaninchen No. 7. Bekam 3mal 1 ccm Typhusbouillon. 3 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Typhusantigen in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	11. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	16. August. 15. Tag
0,05	0,25	0,1	1 St.	0,0025	1,0	2 St.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,02	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,01	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
0,005	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	++	++	±	±	±	++	+++	+++
0,002	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	∓	∓	—	—	—	∓	++	+
0,001	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	—	—	—	—	—	—	±	—

Tabelle XXI.

Kaninchen No. 11. Bekam 3mal 1 ccm Typhusbouillon. 5 mg C. i. v.

Serummenge in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Typhusantigen in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Komplement in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	Aufenthalt im Thermostaten	Hämolysin in 1 ccm 0,9-proz. NaCl-Lösung	5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion	Aufenthalt im Thermostaten	1. August. Vor d. Injektion	2. August. 1. Tag nach der Injektion	4. August. 3. Tag	6. August. 5. Tag	8. August. 7. Tag	11. August. 10. Tag	14. August. 13. Tag	16. August. 15. Tag
0,05	0,25	0,1	1 St.	0,0025	1,0	2 St.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,02	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0,01	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
0,005	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	++	++	±	—	±	++	+++	+++
0,002	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	∓	∓	—	—	—	∓	++	+
0,001	0,25	0,1	1 „	0,0025	1,0	2 „	—	—	—	—	—	—	±	—

der meist vertretenen Ansicht von gewissen Zellen produziert werden. Neuerdings bringt man die Toxine und Antitoxine mehr und mehr mit den Enzymen in Zusammenhang, und es ist gar nicht unmöglich, daß man in kurzer Zeit die meisten Serumwirkungen für Enzymwirkungen halten wird. Soll die eine oder auch die andere Ansicht die richtige sein, in jedem Falle wirkt das Quecksilber als anregender Reiz. Die negative Phase möchte ich als die primäre destruktive Wirkung auffassen, auf welche die positive als die eigentliche Reaktion folgt. Naheliegend ist die Annahme, daß der Organismus sich gegenüber dem Quecksilber als Protoplasmagift schützen muß, und die Folge dieser Schutzwirkung ist die Vermehrung der Schutzstoffe. (Aehnlich möchte ich auch die Wirkung des Arsens resp. Salvarsans erklären.) Es ist fraglich, wie man mit dieser Auffassung die Tatsache erklären könnte, daß die Wirkung der Injektion nicht beeinflußt wurde, wenn ich 3 oder 5 mg C. i. v. injizierte, namentlich daß die Reaktion nicht mit der Zunahme der Aktion Schritt gehalten hatte. Neuber bespricht auch diese Frage, indem er auch die Phagocytose nach Verabreichung verschieden großer Dosen von Quecksilberpräparaten untersuchte. Bei kleinen Dosen von verschiedenen Arzneimitteln konnte er die Verstärkung der Phagocytose feststellen, bei größeren Dosen einen Abfall dieser Eigenschaft. Nämlich nach großen Dosen Quecksilber ist die primäre destruktive Phase so intensiv, daß die darauffolgende positive Phase zur Ausgleichung benützt wird. Laut diesem wäre also das Entsprechendste, in fort-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:57 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gesetzten kleinen Dosen das C. i. v. zu verabreichen, in welchem Falle nämlich die nacheinander folgenden kleineren Reize eine konstante Vermehrung aufrecht erhalten.

Ueber den Ursprung dieser Schutzstoffe haben wir zwar keine Aufklärung bekommen, doch können wir aus der Tatsache, daß auf denselben Reiz sämtliche Schutzstoffe gleichmäßig reagieren, schließen, daß ihre Quelle gemeinsam ist, und daß mit der Vermehrung eines Schutzkörpers auch die anderen sich vermehren.

Die Heilung der Infektionskrankheiten ist nach den heutigen Anschauungen ein siegreicher Kampf des Organismus dem Infektionsagens gegenüber. Nach meinen Untersuchungen kann ich ausdrücklich behaupten, daß das C. i. v. auf die Schutzstoffe des Organismus vermehrend wirkt, daß demnach die intravenöse Sublimatinjektion bei jeder Infektionskrankheit begründet ist.

Literatur.

Bársony, János, L'Obstetrique. 1910.
Lüdke, München. med. Wochenschr. 1905. p. 43.
Kreibich, Arch. f. Dermat. 1907. p. 86.
Kiss, Orvosi Hetilap. 1909. p. 43.
Leuchs, Berlin. klin. Wochenschr. 1907. p. 3—4.
Neuber, Ede, Orvosi Hetilap. 1909; Arch. f. Dermat. 1910. p. 105.
Horváth, Mihály, Orvosi Hetilap. 1909. p. 49.
Hauck, Arch. f. Dermat. 1906. p. 78.
Schwarzmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1908. p. 45.
Wassermann u. Bruck, Med. Klinik. 1905. p. 55.
Citron, Methoden der Immunodiagnostik. Leipzig 1910.
Neuber, Ede, Arch. f. Dermat. 1911. p. 707.

Nachdruck verboten.

Die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbacillen.

Entstehung, Wesen und Beschaffenheit der Kapsel.

[Aus der Städtischen Hygienischen Untersuchungsanstalt zu Tokio (Direktor: Prof. Toyama).]

Von **H. Kodama,** Vorsteher der bakteriologischen Abteilung.

Ueber die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbacillen ist schon früher eifrig geforscht und sehr vieles darüber berichtet worden. Trotzdem sind die Auffassungen der Untersucher bisher nicht die gleichen. Ich fing vor einigen Jahren an, über die Entstehung der Kapsel der Milzbrandbacillen zu arbeiten, und habe mich später der Frage der natürlichen Immunität zugewendet. Ich will hier zunächst kurz die einschlägige Literatur besprechen und dann über meine Resultate berichten.

A. Die natürliche Immunität der Milzbrandbacillen.

Die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbacillen haben Metschnikoff und einige andere Autoren ausschließlich auf Phagocytose zurückgeführt; auf der anderen Seite sind Fodor, Flügge, Nuttall, Buchner und eine große Anzahl von Autoren der Ansicht, daß die bakterizide Wirkung des Serums eine Hauptrolle spielt. Indessen wurde diese letztere Auffassung durch die Experimente von Behring und Niessen widerlegt, welche zeigen, daß das Serum

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

des Milzbrandempfänglichen Kaninchens stark bakterizid ist, während die Sera milzbrandrefraktärer Tiere (Hund und Huhn) es nicht sind.

Beide Theorien standen lange Zeit einander gegenüber, und es ist noch unsicher, welches die richtige ist; neuerdings werden die Studien auf diesem Gebiete wieder lebhafter betrieben.

I. Bail und Pettersson haben die Frage nach den Beziehungen zwischen der bakteriziden Wirkung des Serums und der Immunität gegen Milzbrand wieder aufgenommen. Nach ihrer Ansicht ist die Vernichtung der Milzbrandbacillen bei dem Huhn einem Komplement zuzuschreiben, das dem Knochenmark entstammt.

II. Deutsch und Feistmantel hatten beobachtet, daß die bei Meerschweinchen in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen sehr bald verschwanden, dann aber nach einigen Stunden andere auftraten, welche eine Kapsel besaßen und der Freßtätigkeit der Leukocyten widerstanden.

III. Ebenso fand Löhlein, daß frische tierische (eingekapselte) Milzbrandstäbchen auch in vitro von den Freßzellen nicht aufgenommen werden.

IV. Gruber und Futaki sind über die Widerstandsfähigkeit des Huhnes gegen den Milzbrandbacillus der Meinung, daß einerseits die hohe Körpertemperatur, die das Huhn von Natur aus hat, die Vermehrung der Bacillen hemmt, daß andererseits aber der hauptsächliche Schutz durch die wirksame Phagocytose bedingt ist, welche die Bacillen vernichtet, noch bevor sie sich hätten einkapseln können. In den für Milzbrand empfindlichen Kaninchen und Meerschweinchen bildet der Milzbrandbacillus eine Kapsel als Abwehr gegen die Phagocytose.

V. Heim gelang der Nachweis, daß die Einkapselung der Bacillen zur Abwehr gegen bakterienfeindliche Stoffe im Blutserum geschieht.

VI. Preisz kommt auf Grund seiner zahlreichen Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß bei allen Tieren bakterizide Substanzen gegen Milzbrandbacillen in verschiedenen Mengen und Konzentrationen vorhanden sind. Bei immunen Tieren sind diese Substanzen in größerer, bei wenig empfindlichen in geringerer Menge, bei sehr empfindlichen dagegen spärlich vorhanden. In letzterem Falle bleiben die Bacillen noch im Gewebe am Leben, bilden Kapseln, erhöhen hierdurch ihre Resistenz und bedingen die Allgemeininfektion; bei wenig empfindlichen und immunen Tieren findet stärkere Phagocytose deshalb statt, weil zahlreiche Bacillenleichen vorhanden sind, die eine lebhaftere Tätigkeit der Leukocyten zulassen, als es bei lebenden Bacillen der Fall ist. Die Empfindlichkeit und Immunität sind nicht von dem Grade der Phagocytose, sondern von der bakteriziden Kraft der Säfte abhängig.

VII. Bail hat beobachtet, daß die Resistenz der animalisierten (von einer Serumkultur stammenden) Bacillen nicht in kausalem Zusammenhang mit der Kapsel steht, sondern eine Begleiterscheinung ihrer Zustandsänderung ist. Er hält also die Kapselform für eine Krankheitserscheinung oder doch wenigstens für einen abnormen Zustand.

VIII. Schneider hat berichtet, daß die polymorphkernigen Leukocyten vom Kaninchen, Meerschweinchen, Hund und Huhn auf gewisse Reize in vitro und in vivo bakterizide Stoffe für Milzbrandbacillen ausscheiden können. Nach seinen Beobachtungen sind diese Stoffe nicht identisch mit dem im Blute zirkulierenden Alexin. Er hat für diesen Stoff den Namen Leukin vorgeschlagen.

IX. Ascoli hat durch seine interessanten Experimente den Nachweis erbracht, daß das Immunserum der Milzbrandbacillen weder bakterizide Stoffe, noch die Phagocytose befördernde Substanzen enthält. Es wirkt vielmehr als Paralysator gegen die kapselbildenden Substanzen der Milzbrandbacillen; diese hat er antiplastische genannt.

X. Nach den Weilschen Beobachtungen besitzen die Milzbrandbacillen im Tierkörper eine vollständig ausgebildete Kapsel, Schutz gegen Phagocytose, aber keine Resistenz gegen Bakterizidie.

XI. Nunokawa hat berichtet, daß die eingekapselten Bacillen widerstandsfähig gegen Phagocytose sind.

XII. Donati faßt seine Untersuchungen folgendermaßen zusammen. Die in vitro angestellten Versuche über Phagocytose und Bakterizidie geben keine Erklärung für die natürliche Immunität der Hühner und Tauben gegen Milzbrand. Zwischen Infektion und Kapselbildung besteht ein enger Zusammenhang. Ohne den eingekapselten Formen große Widerstandsfähigkeit zuzuschreiben, muß man die Kapseln für eine Umwandlung des Bacillus halten, die allemal an dessen Infizierungsfähigkeit gebunden ist. Die Kapsel macht die Bacillen ungeeignet zur Phagocytose, schützt sie dagegen nicht vor den gelösten bakteriziden Substanzen; die Leukocyten verhindern die Kapselbildung und vernichten die Bacillen nicht so sehr durch ihre Freßtätigkeit, als durch gelöste Substanzen; zuletzt sagt Donati, daß die Ursache der natürlichen Immunität der Hühner und Tauben gegen Milz-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

brand in der raschen und reichlichen Leukocytenansammlung um die Impfstelle herum zu suchen ist.

XIII. Toyosumi hat behauptet, daß die eingekapselten Bacillen (von Serumkulturen) keine größere Resistenz als Kulturenbacillen (aus Bouillonkulturen) gegen Phagocytose und die bakterizide Wirkung des Serums besitzen.

XIV. Fast gleichzeitig äußert sich Fischoeder in einer ausführlichen Arbeit über die Biologie des Milzbrandbacillus, daß die Kapseln nicht als Schutzmittel gegen bakterizide Kräfte angesehen werden können.

XV. Tsuda ist der Ansicht, daß die Leukocyten der Meerschweinchen und Hühner bakterizide Substanzen gegen Milzbrandbacillen bilden. Bei dem ersteren Tiere werden diese durch Reizung des Serums, bei den letzteren durch Hinzufügen der Kochsalzlösung gebildet.

XVI. Petterson sagt, daß der Extrakt der Leukocyten der verschiedenen Tiere bakterizide Wirkung sowohl gegen die Kulturbacillen als auch gegen die eingekapselten Bacillen des Tierkörpers hat.

XVII. Nach einer neuen Untersuchung von Weil und Nunokawa scheiden die Leukocyten des Meerschweinchens für den Milzbrandbacillus tödliche Substanzen aus; trotzdem ist das Meerschweinchen sehr empfindlich für den Milzbrandbacillus. Beide Forscher haben die eigene Schutzkraft der Bacillen gegen die Bakterizidie „Aggressivität" genannt.

XVIII. Baturo hat gefunden, daß bakterizide Substanzen, sogenannte Plakine (die schon Gruber und Futaki aus Blutplättchen des Kaninchens nachgewiesen haben), aus Blutplättchen des Pferdes entstehen.

B. Die Entstehung der Kapsel.

I. Kern hat behauptet, daß die Milzbrandbacillen immer eine Kapsel besitzen, die unter gewissen Umständen breiter und dadurch leichter sichtbar wird.

II. Gebauer sagt dagegen, daß die Kapseln nicht für einen integrierenden Bestandteil des Milzbrandbacillus zu gelten haben, sondern daß sie nur unter bestimmten Verhältnissen entstehen.

III. Nach Turros Ansicht soll die Kapsel dadurch zustande kommen, daß ein Stoff diastatischer Natur den Milzbrandbacillus zum Aufquellen bringt.

IV. Heim gelang der Nachweis, daß die Kapsel des Milzbrandbacillus die spezifische Schleimreaktion zeigt.

V. Nach Preisz entsteht die Kapsel des Milzbrandbacillus durch Quellung der Membran, mit der aber auch zugleich eine chemische Veränderung (Degeneration) der Membran einhergeht, die sich durch starkes Färbungsvermögen zu erkennen gibt.

C. Bisherige Nachweise über Kapselbildung des Milzbrandbacillus.

I. Die Bacillen aus Blut und Organen des durch Milzbrandbacillen verendeten Tierkörpers besitzen ebenfalls eine Kapsel. Diese Tatsache ist allgemein als richtig anerkannt.

II. Sawtschenko, Danysz, Johne, Hase, Hinderberger, Pane, Deutsch, Löhlein, Bongert, Ascoli, Bail, Gruber und Futaki, Preisz, Toyosumi, Fischöder u. a. haben festgestellt, daß der Milzbrandbacillus in jedem flüssigen Serum Kapseln bildet.

III. Kern hat die Kapsel beim Milzbrandbacillus aus Agar, Bouillon, Gelatine und Kartoffelkulturen in jedem Falle, wenn auch nicht in gleichem Maße, nachweisen können. Junge Stäbchen haben eine schmale, parallel zum Stäbchen verlaufende, aber sehr schwer zu färbende Kapsel; ältere Kulturen zeigen dagegen blasenartig verbreiterte, 2—3mal breitere, — leichter zu färbende Kapseln, die ihrerseits schwerer zu entfärben sind.

IV. Hase, Johne, Pinase, Nutzel, Hinterberger und Preisz haben behauptet, daß normalerweise die Milzbrandbacillen auf dem gebräuchlichen Nährboden keine oder nur ganz vereinzelte Kapseln bilden.

V. Nach Preisz zeigen nur solche Milzbrandbacillen Kapselbildung, welche bis zu einem gewissen Grade abgeschwächt sind. Je mehr der Bacillus abgeschwächt ist, desto schneller bildet er auf Agar Kapseln.

VI. Weidenreich und Hamm haben behauptet, durch ihre Methode bei Bacillen von gewöhnlichen Agarkulturen die Kapsel nachgewiesen zu haben. Nach dieser Methode ist der Nachweis der Kapsel indessen sehr schwer zu erbringen.

Vor fast 5 Jahren habe ich die Kapselbildung des Pneumococcus (von 13 Stämmen) studiert; damals habe ich gefunden und in der Japanischen Hygienischen Zeitschrift veröffentlicht, daß der Pneumococcus bei Züchtung in flüssigem Serum von verschiedenen Tieren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(z. B. Kaninchen, Pferd, Rind etc.) Kapseln bildet. In 3fach mit Bouillon verdünntem Serum geschieht das am besten; es ist noch nachweisbar in bis zu 35fach mit Bouillon verdünntem normalen Serum. In Pneumokokken-Immunserum werden ebenfalls Kapseln gebildet. Des weiteren habe ich nachgewiesen, daß der Pneumococcus auf Glyzerinagar, Schrägserumkulturen und auf Glyzerinagarkulturen, die durch 5-proz. Karbolsäure abgetötet waren, ebenfalls Kapseln bildet, wenn man dieses Material mit einem Tropfen 3fach verdünnter Serumbouillon auf dem Deckglas ausstreicht. Infolge dieser Tatsachen bin ich zu folgender Ansicht gelangt: Die Kapsel ist keine Neubildung, sondern eine Membran der Bacillen, die unter bestimmten Bedingungen aufquillt.

Wenn diese Ansicht zutrifft, so müssen auch die Milzbrandbacillen außerhalb des Tierkörpers ebenfalls bei Züchtung auf verschiedenen flüssigen und festen Nährböden Kapseln bilden.

Seit Anfang 1907 habe ich speziell über Kapselbildung des Milzbrandbacillus gearbeitet. Hierbei ergab sich die Frage, unter welchen Bedingungen die Milzbrandbacillen eine Kapsel bilden. Um diese Frage zu beantworten, habe ich zuerst folgende 3 Vorfragen gestellt und untersucht:

I. Nach wie viel Stunden beginnt im Körper der Maus die Kapselbildung der Milzbrandbacillen aus gewöhnlichen Agarkulturen nach subkutaner oder intraperitonealer Infektion?

Es ließ sich dafür nach meinen Versuchen keine bestimmte Zeit feststellen, vielmehr begann die Kapselbildung der Milzbrandbacillen in dem geimpften Mäusekörper in manchen Fällen sofort, in anderen nach 5, 10, 30 Minuten und bis zum Zeitraum von 2 Stunden.

II. Welche Form erhalten die Bacillen in den Organen des durch Milzbrand verendeten Mäusekörpers?

Bei den in Leber, Milz, Herz und der Bauchflüssigkeit der Maus gefundenen Milzbrandbacillen konnte durch Loefflers Methylenblaulösung die Kapsel dargestellt werden, wie schon Heine nachwies.

Auch das Ende dieser Bacillen aus dem Tierkörper ist im Vergleich zu den mittleren Teilen der Bacillen häufig noch leicht verdickt; in den aus mehreren Einzelbakterien zusammengesetzten Fäden erscheinen sogenannte Bambusformen.

Diese besondere Form entsteht nach meiner Ansicht dadurch, daß das Serum im Tierkörper durch osmotische Wirkung an beiden Enden in den Bacillus hineindringt und die Membran dadurch aufquillt; möglicherweise ist sie bei den Milzbrandbacillen an den beiden Enden etwas dünner (oder abnorm) als an den Längsseiten.

III. Bilden die Milzbrandbacillen bei Züchtung auf gewöhnlichem Schrägagar eine Kapsel?

Trotz zahlreicher Versuche konnte auf dem gewöhnlichen Agar nie eine Kapselbildung der Milzbrandbacillen beobachtet werden. Dieser Versuch ergab also kein positives Resultat. Als ich jedoch die Milzbrandbacillen auf Schräg-Pferdeserum züchtete und dann die Kapselbildung untersuchte, hatten die Bacillen alle schöne Kapseln gebildet. Wenn man das Material besonders von dieser Kultur mit einem Tropfen Normalserum auf dem Deckglas aufstreicht und dann die Kapselfärbung vornimmt, zeigt sich hier ein schönes Kapselbild. Ich habe aus mehreren Einzelbakterien zusammengesetzte Fäden (sogenannte Bambusformen), genau wie man es bei den im Tierkörper gefundenen Bacillen sieht, beobachtet.

Ich habe weiterhin auf dem erstarrten Hühnereiweiß die Milzbrand-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bacillen gezüchtet und untersucht, ob sich eine Kapsel bildet. Wenn man dieses Material mit einem Tropfen Serum auf dem Deckglas ausstreicht und färbt, so erscheint ein besonders schönes Kapselbild.

Auch bei Züchtung auf Agar, der mit gekochtem Hühnereiweiß 1 : 3 versetzt war, tritt eine Kapsel bei alkalischer Reaktion auf. Auf demselben Nährboden findet sich bei saurer Reaktion keine Kapsel.

Infolge dieser Resultate habe ich die Alkaleszenz des gewöhnlichen Agars noch weiter durch Zusatz von 10-proz. Sodalösung erhöht und Milzbrandbacillen gezüchtet. Das Material dieser Kultur habe ich mit einem Tropfen Serum von normalen Tieren auf dem Deckglas ausgestrichen, nach Johnes Methode gefärbt (wenn die Kapsel sich dabei überfärbt, empfiehlt es sich, wie ich nachweisen konnte, dieses Präparat mit Alkohol zu differenzieren) und sodann die Kapselbildung untersucht. Hier bilden die Milzbrandbacillen immer eine schöne Kapsel. Dieses Ergebnis habe ich schon im Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. No. 3/4 mitgeteilt. Deshalb möchte ich hier nur noch kurz folgendes berichten:

a) Bei einer 24-stündigen Züchtung auf schwach saurem (natürliche Säure des Rindfleisches) Agar bilden die Milzbrandbacillen keine Kapsel.

b) Nach 24-stündiger Kultivierung auf schwach alkalischem (Rosolsäurereaktion) Agar war die Kapsel ebenfalls nur bei einigen Bacillen in einem Präparate sichtbar.

c) Wenn man die Milzbrandbacillen auf dem stark alkalischen (dessen Alkaleszenz der 100—400-fachen Verdünnung der Normalsodalösung entspricht) kultiviert, so sieht man schon nach 18—24 Stunden sehr viele eingekapselte Bacillen in jedem Gesichtsfeld: daneben finden sich aber auch Bacillen ohne Kapseln.

Ich habe meinen stark alkalischen Agar auf folgende Weise hergestellt: Man verdünnt in einem kleinen Kolben 5 ccm flüssigen Agars mit 45 ccm Aq. dest., kocht diese Mischung mehrere Minuten lang über der Flamme, fügt dazu 0,1 ccm Phenolphthaleinlösung (0,5 g Phenolphthalein gelöst in 100 ccm Alkohol) und titriert mit 10-proz. Sodalösung bis zu deutlicher Hellrotfärbung der Flüssigkeit. Die für die Gesamtmenge des Agars notwendige Sodalösung wurde dann aus dieser mit 5 ccm angesetzten Probe berechnet.

Durch meine Untersuchungen glaube ich festgestellt zu haben, daß es 1) von der Reaktion des Schrägagars abhängt, ob das Milzbrandstäbchen eine Kapsel bildet oder nicht, und 2) daß eine Beimischung von Serum das Phänomen der Kapselbildung wesentlich mitbedingt.

Aus diesen Beobachtungen erklärt sich das Resultat der ersten Frage, daß nämlich die Zeit des Beginns der Kapselbildung der Milzbrandbacillen aus gewöhnlicher Agarkultur unbestimmt ist, wenn man dieselben dem Mäusekörper einimpft oder in das Serum einsät. Die Milzbrandbacillen haben in der schwach alkalischen Agarkultur schon zum Teil eine Kapsel gebildet.

In gleicher Weise habe ich mit Milzbrandbacillen von schwach saurer Agarkultur den Beginn der Kapselbildung in verschiedenen Seris untersucht.

Doch ist es notwendig, vorher noch festzustellen, ob das Serum von verschiedenen Tieren auf Milzbrandbacillen auch irgendwelche Wirkung (besonders eine bakterizide Wirkung) ausübt. Das Ergebnis ist folgendes:

IV. Wie wirkt das Serum von verschiedenen normalen Tieren auf Milzbrandbacillen?

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a)

Arten des Serums	Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Eingesäte Bouillonmenge	Anzahl der in 1 Oese (1 mg) des Serums auf Agarplatten gewachsenen Kolonieen nach									
					0	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	24 Std.	48 Std.
Pferdeserum	Aktives Serum	3 Tage	2,0 ccm	1 Oese (1 mg)	112	25	5	—	.	—	.	—	—	—
		5 „	2,0 „	dgl.	89	.	—	1	1	.	.	—	—	.
		7 „	2,0 „	„	42	—	—	—	—	—	.	.	9	.
		8 „	2,0 „	„	26	—	—	—	—	—	.	.	.	.
		12 „	2,0 „	„	228	.	81	79	39	.	.	.	24	.
		15 „	2,0 „	„	518	.	115	70	14	7	.	.	42	2
	Inakt. Serum	.	2,0 ccm	1 Oese (1 mg)	221	.	194	301	∞	∞	∞	∞	∞	.
		.	2,0 „	dgl.	—	16	.	140	266	.	496	.	∞	.
Rinderserum	Aktives Serum	1 Tag	2,0 ccm	1 Oese (1 mg)	240	283	.	624	.	.	.	.	.	.
		7 Tage	2,0 „	dgl.	52	.	58	23	273	.	.	165	.	.
		8 „	2,0 „	„	118	122	.	342	354	709	.	.	∞	.
		15 „	2,0 „	„	254	.	.	349	.	423	.	1079	∞	.
	Inakt. Serum	.	2,0 ccm	1 Oese (1 mg)	19	.	71	175	285	235	281	∞	.	.
Meerschweinchenserum	Aktives Serum	1 Tag	0,5 ccm	1 kleine Oese	190	.	.	192	339	409	510	∞	∞	.
		1 „ (Blutkörper.-Mischung)	0,5 „	dgl.	45	.	.		104		580	.	784	.
		2 Tage	0,5 „	„	21	.	80	176	330	260	.	.	.	.
		2 „	1,0 „	1 Oese	456	280	228	68	41	38	.	.	∞	.
	Inakt. Serum	.	0,3 ccm	1 kleine Oese	6	.	.	58	.	.	380	.	496	.
Kaninchenserum	Aktives Serum	2 Tage	2,0 ccm	1 Oese	109	1	—	—	.	—	.	—	—	.
		2 „	1,0 „	dgl.	329	—	—	.	.	.	.	.	.	.
		3 „	1,0 „	„	27	—	—	.	.	.	.	.	.	.
		4 „	1,0 „	„	96	—	—	.	.	.	.	.	.	.
Mäuseserum	Aktives Serum	3 Stunden (Blutkörper.-Mischung)	0,2 ccm	1 Draht	163	.	346	∞	∞	∞	∞	.	∞	.
		3 Stunden	0,2 „	dgl.	376	.	352	368	651	.	.	.	∞	.
		3 „	0,2 „	„	379	.	.	444	643	720	∞	.	∞	.
		1 Tag (Blutkörper.-Mischung)	0,3 „	„	442	598	.	1433	.	∞	.	.	.	.
Kontrolle (Bouillon)	.	.	2,0 ccm	1 Oese	13	.	.	93	363	∞	∞	.	.	.

Bemerkungen: 1) Die im Serum eingesäten Milzbrandbacillen sind alle von schwach alkalischer, 24-stündiger Agarkultur. 2) Die Zahl der Bakterien ist die Durchschnittszahl aus 2—4 Agarplatten. 3) „∞“ ist die Bezeichnung für das Zusammenfließen vieler Kolonieen.

Aus dieser Tabelle denke ich, folgenden Schluß ziehen zu können:

1) Das aktive Serum des Pferdes übt gegen Milzbrandbacillen deutlich bakterizide Wirkung aus. Das etwa 3 Tage alte aktive Pferdeserum hat nämlich sämtliche eingesäte Bacillen innerhalb 2 Stunden in vitro abgetötet. Je älter das Serum wurde, desto geringer wurde allmählich die bakterzide Wirkung; zuletzt verschwand sie ganz.

Im inaktiven Serum des Pferdes scheinen die Milzbrandbacillen sich schon 2 Stunden, nachdem man sie eingesät hatte, zu vermehren; eine deutliche Vermehrung tritt im Verlaufe von 3—4 Stunden ein.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b)

Arten des Serums	Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Eingesäte Bacillenmenge	Anzahl der in 1 Oese (1 mg) des Serums auf Agarplatten gewachsenen Kolonieen nach								
					0	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	24 Std.
Froschserum	Aktives Serum	1 Tag	0,2 ccm	1 Draht	444	.	547	363	73	94	.	.	∞
		1 „	0,2 „	dgl.	962	.	1177	962	1072	1347	.	.	935
		1 „	0,2 „	„	355	.	366	89	66	384	.	.	∞
		1 „	0,2 „	„	3	.	20	8	7	6	.	10	1289
		1 „	0,2 „	„	715	.	1460	1925	1980	1920	.	∞	∞
		2 Tage	0,2 „	„	178	.	.	197	.	176	225	238	340
Weißes Rattenserum	Aktives Serum	1 Tag	0,3 ccm	1 Draht	384	130	9	7	4	—	.	.	—
		1 „	0,3 „	dgl.	57	—	—	—	—	—	—	.	—
		6 Tage	0,3 „	„	50	64	45	.	790	.	.	.	.
	Inakt. Serum	.	0,3 ccm	1 Draht	164	.	136	120	67	.	.	40	∞
Hühnerserum	Aktives Serum	1 Tag	2,0 ccm	1 Oese	116	.	.	118	.	29	.	.	.
		1 „	2,0 „	dgl.	64	.	.	43	.	34	.	.	.
		1 „	2,0 „	„	288	.	.	640	∞	∞	∞	.	∞
		1 „	2,0 „	„	35	.	.	153	.	690	.	1155	∞
		1 „	2,0 „	„	58	.	166	349	226	710	955	.	∞
		2 Tage	2,0 „	„	2	.	.	9	16	33	267	88	∞

2) Das aktive Rinderserum wirkt gegen Milzbrandbacillen nicht bakterizid, und die Zeit des Beginns der Vermehrung der Milzbrandbacillen in diesem Serum ist fast gleich der im inaktiven Pferdeserum.

3) Das aktive Serum des Meerschweinchens und der Maus übt gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus. Die Milzbrandbacillen beginnen sich in diesen beiden Seris nach 2 Stunden zu vermehren; eine deutliche Vermehrung tritt im Verlaufe von 3—4 Stunden ein.

4) Das aktive Serum des Kaninchens wirkt gegen Milzbrandbacillen sehr stark bakterizid; 2—4 Tage altes Serum hat nämlich die ganze Menge der eingesäten Bacillen innerhalb 30 Minuten abgetötet.

5) Das aktive Serum des Huhnes und Frosches hat gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung. Die Vermehrung der Milzbrandbacillen beginnt im Serum der erstgenannten Tiere etwa nach 2 Stunden; deutlich tritt sie aber im Verlaufe von 3—4 Stunden auf.

Im Serum der Frösche zeigen die Milzbrandbacillen nach einer Zeit von 6 Stunden noch keine deutliche Vermehrung, die erst nach Verlauf von 24 Stunden eintritt. Infolge dieser Tatsache mußte ich mir sagen, daß das Froschserum gegen Milzbrandbacillen zwar nicht bakterizid, trotzdem aber für die Vermehrung ungeeignet ist.

6) Das aktive Serum der weißen Ratten wirkt gegen Milzbrandbacillen stark bakterizid, quantitativ etwas geringer als das des Kaninchenserums. Bei 6 Tage altem aktiven Serum der weißen Ratten ist diese bakterizide Kraft sehr schwach.

Auch wirkt das inaktive Serum gegen Milzbrandbacillen noch bis zu einem geringen Grade bakterizid, weil die in diesem Serum enthaltene bakterizide Substanz bei 56° C nicht ganz zerstört ist.

Kurze Zusammenfassung.

Von milzbrandempfindlichen Tieren wirkt das Serum des Kaninchens und Pferdes gegen Milzbrandbacillen bakterizid, dagegen hat aber das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Serum des Meerschweinchens, des Rindes und der Maus keine bakterizide Wirkung. Von den natürlichen Immuntieren ist nur das Serum der weißen Ratten bakterizid, das Serum des Huhnes und des Frosches hat gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung. Deshalb können wir die natürliche Immunität dieser Tiere gegen Milzbrand durch die Bakterizidie des Serums nicht erklären, was auch schon andere Forscher beobachteten.

V. In welcher Zeit beginnt die Kapselbildung der Milzbrandbacillen, wenn diese im Serum verschiedener normaler Tiere gezüchtet werden?

1) Im aktiven Pferdeserum können die Milzbrandbacillen keine Kapsel bilden wegen der in diesem Serum enthaltenen bakteriziden Substanz. Sie bilden aber solche im 6 Tage alten Serum innerhalb 48 Stunden, wenn ziemlich viele Bacillen eingesät wurden. Wenn man im 12 Tage alten Serum Milzbrandbacillen züchtet, so beginnt schon nach 3—4 Stunden deutliche Kapselbildung. Wenn man aber die Milzbrandbacillen im inaktiven Serum züchtet, dann beginnen sie schon nach 3—4 Stunden eine Kapsel zu bilden. Das wird in 5—24 Stunden besonders deutlich.

Die Kapselbildung der Milzbrandbacillen erfolgt meistens ebenso schnell wie ihre Vermehrung. Wenn man aber die Bacillen von schwach alkalischen Agarkulturen in inaktivem Serum züchtet, so tritt sofort nach dem Einsäen bei einigen Bacillen eine Kapsel auf, wie schon festgestellt wurde.

2) Das aktive Rinderserum übt gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus. Trotzdem bilden die Milzbrandbacillen in diesem Serum nicht schneller eine Kapsel. Erst 24 Stunden nach dem Einsäen beginnt eine deutliche Kapselbildung. Doch beginnen die Milzbrandbacillen in mehr als 7 Tage altem aktiven Serum schon in 3—4 Stunden nach Anlegen der Kulturen die Kapseln zu bilden, was im Verlaufe von 5—24 Stunden besonders deutlich zu sehen ist.

Im inaktiven Rinderserum beginnen die Milzbrandbacillen schon nach 3 Stunden die Kapselbildung, welche im Verlaufe von 4—24 Stunden erst recht deutlich wird. Wenn man aber die Milzbrandbacillen von schwach alkalischer Agarkultur in diesem Serum züchtet, so kann man sofort nach dem Einsäen bei einigen Bacillen die Kapseln beobachten.

3) Im aktiven Serum des Meerschweinchens bilden die Milzbrandbacillen sehr gute Kapseln; hier wird sie nämlich schon nach 2 Stunden deutlich.

4) Im inaktiven Serum des Kaninchens bilden die Milzbrandbacillen nach 24 Stunden kaum Kapseln. Die in dieser Kultur gefundenen Bacillen liegen alle einzeln; ein Teil dieser Bacillen bildet schöne, ein anderer Teil zackige Kapseln, letztere werden durch Farbstoff schlecht gefärbt.

Nach meiner Ansicht wird die Kapselbildung durch eine bakterizide Substanz, die im Serum noch zurückgehalten wird, gehemmt.

5) Im aktiven Serum (blutkörperhaltigen Serum) der Maus bilden die Milzbrandbacillen sehr gut Kapseln. Diese treten schon nach 2 Stunden deutlich in Erscheinung. Im Verlaufe von 3—5 Stunden erreicht die Kapselbildung ihren Höhepunkt. Aber nach 24 Stunden ist die Zahl der kapselhaltigen Bacillen wieder stark vermindert.

Auch im aktiven Mäuseserum, dem Rosolsäure (1 Tropfen des 500-fachen Rosolsäurealkohols) zugesetzt war, bilden die Milzbrandbacillen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a) Die Zeit des Beginns der Kapselbildung der im Pferdeserum gezüchteten Milzbrandbacillen.

Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Eingesäte Bacillenmenge	Stunden der Untersuchungen												
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	24	48	72	
Aktives Serum	2 Tage	1,0 ccm	10 Oesen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	.	.
	5 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	—	.	.	.	—	—	.	.
	6 „	2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	.	.	.	.	—	++	+ (S.F.)	.
	6 „	1,0 „	10 Oesen	—	.	—	—	—	.	.	.	.	++	++ (S.F.)	+ (S.F.)	. (S.A.)
	11 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	—	.	.	.	++	.	.	.
	11 „	1,0 „	1 „	—	.	—	—	—	+++	.	.	.	++	.	.	.
	12 „	2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	—	.	.	.	++ (S.F.)	.	.	.
	12 „	1,0 „	1 „	—	.	—	—	—	.	.	.	.	++	++ (S.F.)	+ (S.F.)	. (S.A.)
Inaktives Serum		1,0 ccm	10 Oesen	—	—	—	++	++	++	++	.	.	+	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	+	.	.	.	.	++	+ (S.F.)	.	.
		1,0 „	10 Oesen	+	.	+	+	+	.	.	.	.	++	++ (S.F.)	+ (S.F.)	. (S.A.)
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	.	.	.	.	++ (S.F.)	++ (S.F.)	+ (S.F.)	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	+	—	+	.	.	.	+++	+ (S.F.)	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	+	.	.	.	+++	+ (S.F.)	.	.
		2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	—	++	.	.	.	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	.	—	—	+++	.	.	.	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	—	.	.	.	+++	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	+	—	+++	.	.	.	+++	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	+	++	+++	.	.	.	+ (S.F.)	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	++	+++	+++	.	.	.	+++	.	.	.

Bemerkungen: 1) Die im Serum eingesäten Milzbrandbacillen sind alle von schwach sauren Agarkulturen bei höchstens 24-stündiger Bebrütung. 2) „S.A.“ habe ich zur Bezeichnung schwach alkalischer Agarkultur bei gleicher Bebrütung gebraucht. 3) + einige Kapseln, ++ viele Kapseln, +++ Kapsel bei fast allen Bacillen. 4) „S.F.“ ist die Bezeichnung dafür, daß sich die Kapsel der Bacillen schlecht gefärbt hat.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

b) Der Beginn der Kapselbildung der im Rinderserum gezüchteten Milzbrandbacillen.

Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Eingesäte Bacillenmenge	Stunden der Untersuchungen												
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	24	48	72	
Aktives Serum	2 Tage	1,0 ccm	10 Oesen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	.	.	.
	5 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	.	.	.	.	+++	+++	.	.
	6 „	2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	.	.	.	.	++	++ (S.F.)	+++ (S.F.)	.
	7 „	2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	—	.	.	.	+++	+++ (S.F.)	.	.
	7 „	2,0 „	10 Oesen	—	.	—	—	++	.	.	.	.	+++	+++ (S.F.)	.	.
	7 „	1,0 „	10 „	+	.	+	+	+	.	.	.	.	+++	+++	+++ (S.F.)	. (S.A.)
	10 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	.	++	++	+++	.	.	.	.	.	.
	10 „	1,0 „	10 Oesen	—	.	—	.	.	++	+++	.	.	.		.	.
	11 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	—	.	.	.	+++	.	.	.
	11 „	1,0 „	10 Oesen	—	.	—	+	++	+++	.	.	.	+++	.	.	.
	12 „	2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	+	.	.	.	.	.	.	.
	16 „	2,0 „	1 „	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++	+++	.	.	.
Inaktives Serum		1,0 ccm	10 Oesen	—	—	—	++	++	++	++	.	.	+++	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	—	—	++	+++	+++	+++	.	.	+++	.	.	.
		2,0 „	1 „	—	—	—	+	++	.	.	.	.	+++	+++	.	.
		2,0 „	1 „	—	—	—	—	—	.	.	.	.	++	++ (S.F.)	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	—	+	.	.	.	.	+++	++ (S.F.)	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	.	.	.	.	+++	+++ (S.F.)	.	.
		2,0 „	1 „	—	.	.	—	.	+++	+++	.	.	.	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	.	++	+++	++	.	.	.	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	—	—	++	.	.	.	++	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	—	.	—	+	++	++	.	.	.	+++	.	.	.
		2,0 „	1 Oese	—	.	—	+	++	—	.	.	.	+++	.	.	.
		2,0 „	1 „	—	.	—	—	—	—	—	—	.	+++	.	.	.
		1,0 „	10 Oesen	+	.	+	++	+++	.	.	.	.	++	++	++ (S.F.)	(S.A.)
		2,0 „	1 Oese	++	.	++	++	+++	.	.	.	.	+++	.	.	(S.A.)
		1,0 „	10 Oesen	++	.	++	++	+++	.	.	.	.	+++	+++ (S.F.)	.	(S.A.)
		2,0 „	1 Oese	+	.	+	++	+++	+++	+++	.	.	.	.	.	(S.A.)
		2,0 „	1 „	++	.	—	+++	+++	.	.	.	.	+++	.	.	(S.A.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

c) Der Beginn der Kapselbildung der in Meerschweinchen-, Kaninchen-, Maus-, Frosch-, weißem Ratten- und Hühnerserum gezüchteten Milzbrandbacillen.

Arten des Serums	Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Eingesäte Bacillenmenge	Stunden der Untersuchung										
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	24	
Meerschweinchenserum	Aktives Serum	1 Tag	0,5 ccm	1 kleine Oese	—	—	—	—	++	+++	.	.	.	+	.
		2 Stunden (Blutkörper.-Mischung)	0,5 „	dgl.	—	—	+++	+++	+++	+++	.	.	.	++	.
		1 Tag (Blutkörper.-Mischung)	0,5 „	„	—	—	++	+++	+++	.	.	.	.	+	.
		dgl.	0,5 „	„	—	.	—	++	+++	+++	+++	.	.	.	.
		„	0,5 „	„	—	.	.	++	+++	.	.	.	.	+++	.
		1 Tag	0,5 „	„	—	—	—	+	++	+++	+++	.	.	++	.
		2 Tage	0,5 „	„	—	—	++	+++	+++	.	.	.	.	.	.
	Inaktives Serum		0,5 ccm	1 kleine Oese	—	—	—	+	++	++	++	.	.	+	.
			0,5 „	dgl.	—	—	—	—	++	.	.	.	.	.	.
			0,3 „	„	—	.	.	++	.	+++	.	.	.	++	.
Kaninchenserum	Inaktives Serum		2,0 ccm	1 Oese	—	—	—	—	—	—	—	.	.	+++	.
			2,0 „	dgl.	—	—	—	.	.	.	—	—	.	++	.
			2,0 „	„	—	—	—	—	—	—	—	.	.	+	.
Mäuseserum	Aktives Serum	2 Stunden (Blutkörper.-Mischung)	0,2 ccm	1 kleine Oese	—	.	+++	+++	+++	+++	.	.	.	—	.
		dgl.	0,2 „	dgl.	—	—	—	+++	.	.	.	.	.	+	.
		„	0,2 „	„	—	.	+	+++	+++	+++	.	.	.	+	.
		1 Tag (Blutkörper.-Mischung)	0,3 „	„	—	—	++	+++	.	.	.	.	.	+	.
		dgl.	0,3 „	„	—	—	+	+	++	++	++	.	.	+	.
		2 Stunden (Blutkörper.-Mischung, Rosolsäure zugesetzt)	0,3 ccm	1 kleine Oese	—	.	—	—	—	—	.	.	.	+	.
		Bauchflüssigkeit	0,4 „	dgl.	—	.	—	—	—	—	.	.	.	—	(S.A.)
Froschserum	Aktives Serum	1 Tag	0,3 ccm	1 kleine Oese	—	—	—	—	—	.	—	—	.	—	.
		1 Tag (Blutkörper.-Mischung)	0,3 „	dgl.	—	—	—	—	.	—	—	.	.	—	.
		dgl.	0,3 ccm	„	—	—	—	—	.	—	+	.	+	+	(S.A.)
Weißes Rattenserum	Akt. Serum	2 Tage	0,2 ccm	1 kleine Oese	—	—	—	—	—	—	—	.	.	—	(S.A.)
	Inaktives Serum		0,5 ccm	1 kleine Oese	—	—	—	—	—	.	—	.	.	++	.
			0,5 „	dgl.	—	.	—	—	—	.	—	.	.	++	.
Hühnerserum	Aktives Serum	2 Stunden	2,0 ccm	1 Oese	—	.	—	.	—	+	.	.	.	+	.
		1 Tag	2,0 „	dgl.	—	.	—	—	—	+	.	.	.	++	.
		1 Tag	2,0 „	„	—	—	—	—	—	++	.	.	.	+	.
		1 Tag (Blutkörper.-Mischung)	2,0 „	„	—	—	—	—	—	++	.	.	.	+	.
		2 Tage	2,0 „	„	—	.	—	—	—	—	+	.	.	+	.
	Inakt. Serum		2,0 ccm	1 Oese	—	—	—	—	+	++	.	.	.	+	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

im Verlaufe von 2—5 Stunden keine Kapsel, trotzdem in diesem Serum eine die Kapselbildung befördernde Substanz enthalten ist.

6) Im aktiven und inaktiven Serum der Hühner bilden die Milzbrandbacillen meistens nach 5 Stunden bei Anwesenheit vieler Bacillen Kapseln; die Kapsel der in diesen Kulturen gefundenen Bacillen ist bedeutend schmäler, als sie in anderen Serumkulturen erscheint.

7) Im aktiven Serum des Frosches bilden die Milzbrandbacillen gar keine Kapsel.

8) Im aktiven Serum der weißen Ratten kapseln die Milzbrandbacillen sich nicht ein. Im inaktiven Serum bilden die Milzbrandbacillen nach 24 Stunden wenig Kapseln, voraussichtlich wegen der in diesem Serum enthaltenen bakteriziden Substanz.

Kurze Zusammenfassung.

Nach obigen Versuchen bilden die Milzbrandbacillen bei refraktären Tieren nur im Hühnerserum nach 5 Stunden gute Kapseln; im inaktiven Serum der weißen Ratten bilden sie nach 24 Stunden kaum solche, im Serum des Frosches überhaupt nicht.

Bei milzbrandempfänglichen Tieren bilden die Milzbrandbacillen sehr gute Kapseln, so z. B. im Serum der Maus und des Meerschweinchens (hier haben fast alle Bacillen nach 2—6 Stunden Kapseln).

Im aktiven Serum des Pferdes bilden die Milzbrandbacillen keine Kapseln, wohl aber deutlich im inaktiven Serum im Verlaufe von 5 bis 24 Stunden. Im aktiven Rinderserum bilden die Milzbrandbacillen erst nach 24 Stunden Kapseln, im inaktiven Serum schon deutlich im Verlaufe von 5—24 Stunden. Im inaktiven Serum des Kaninchens bilden sie nach 24 Stunden kaum Kapseln.

Deshalb kann man nicht sagen, daß die Kapselbildung der Milzbrandbacillen in Beziehung steht zu der Möglichkeit eines Tieres, von Milzbrand befallen zu werden oder nicht.

In solchen Fällen, in denen die Milzbrandbacillen, wie in den vorstehenden, in verschiedenartigen, flüssigen Serumkulturen gut Kapseln bilden können, wird man neben den vielen eingekapselten Bacillen stets einige Bacillen ohne Kapseln finden.

Im Serum, das bakterizide Substanzen enthält, können die Milzbrandbacillen gute Kapseln nicht bilden.

Der Beginn der Kapselbildung der Milzbrandbacillen im Serum tritt meistens fast gleichzeitig mit dem Beginn der Vermehrung dieser Bacillen ein; doch trifft dies nicht immer zu. Im Rinderserum erfolgt die Entstehung der Kapsel später als der Eintritt der Vermehrung der Bacillen. Dagegen bilden sie im Serum des Meerschweinchens und der Maus schon nach 2 Stunden deutliche Kapseln. Deshalb ist die Zeit der Kapselbildung länger, als die der Vermehrung. Daraus würde also folgen, daß nicht nur die durch Vermehrung entstandenen und gewachsenen jungen Bacillen die Kapseln bilden, sondern, daß andererseits auch die Bacillen, die in das Serum zuerst eingesät wurden, sich verkapselten.

Die absolut sichere Entscheidung ist schwer anders zu erbringen. Weitere Versuche zur Klärung dieser Frage wurden angestellt. Der Bericht über dieselben folgt weiter unten.

Nach meiner Erfahrung hemmt Rosolsäure bis zu einem bestimmten Grade die Vermehrung der Milzbrandbacillen. Daraufhin habe ich im mit Rosolsäure (1 Tropfen der 500-fachen Rosolsäure-Alkohol + 0,3 ccm Mausserum) versetzten Mäuseserum die Milzbrandbacillen gezüchtet und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

untersucht, ob sie in diesem Nährboden die Kapsel bilden oder nicht. Die Milzbrandbacillen bilden hier nach 2—5 Stunden keine Kapseln, während sie im normalen Mäuseserum in der genannten Zeit sehr gut eine solche bilden.

Zur Beantwortung der Frage, ob die anfangs eingesäten Bacillen auch eine Kapsel bilden können, dienen folgende Versuche:

VI. Bilden die Milzbrandbacillen Kapseln in flüssigem Serumnährboden, dem Antiseptica zugesetzt sind?

Im Serumnährboden mit 0,25—0,5-proz. Karbolsäure oder mit Phenolphthalein (einige Tropfen d. 200-fachen Phenolphth.-Alkohol + 5 ccm inaktives Pferde- oder Rinderserum) können die Milzbrandbacillen sich nicht mehr vermehren. Deshalb untersuchte ich, ob in diesem Nährboden die Milzbrandbacillen Kapseln bilden oder nicht. Es zeigte sich, daß, obgleich in solchem Serum eine die Kapselbildung befördernde Substanz enthalten ist, von den Milzbrandbacillen hier keine Kapsel gebildet wurde. Ueber weitere Versuche wird unten mehr berichtet werden.

VII. Bilden die Milzbrandbacillen in mit Bouillon verdünnten Serumnährboden Kapseln und bis zu welchem Verdünnungsgrade?

Arten des Nährbodens	Verhältnis des Serums zur Bouillon	Kapselbildung war nachweisbar nach	
		24 Stunden	48 Stunden
Inaktives Pferdeserum mit Bouillon	1:1	++	—
	1:3	+	—
	1:5	—	—
	1:7	—	—
	1:9	—	—
	1:19	—	—
Inaktives Pferdeserum mit Bouillon	1:1	++	.
	1:3	.	.
	1:5	+	.
	1:7	—	.
Aktives Rinderserum mit Bouillon	1:1	++	.
	1:3	+	.
	1:5	+	.
	1:7	—	.
Kontrolle: Pferdeserum	.	+++	++
Kontrolle: Rinderserum	.	+++	++
Kontrolle: Bouillon	.	—	.

Die Milzbrandbacillen bilden höchstens bis zur 4—6-fachen Verdünnung des Serums Kapseln (dagegen die Pneumokokken gut bis zur 85-fachen Verdünnung des Serums, wie ich schon erwähnt habe).

VIII. Bilden die Milzbrandbacillen in Bouillon Kapseln?

Dazu wurde folgender Versuch angestellt:

Beschaffenheit der Bouillon	Untersuchung auf Kapelbildung nach		
	24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
Schwach saure Bouillon	—	—	—
Gewöhnliche Bouillon (positive Rosolsäure-Reaktion)	+	—	—
Stark alkalische Bouillon	++	++	++

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

IX. Das Verhältnis der Kapselbildung zum Alter der Kulturen der Milzbrandbacillen.

Ausgangskulturen	Nach 5 Tagen überimpft auf:	Nach 24-stünd. Bebrütung Wachstum	Nach 24-stünd. Bebrütung Kapselbildung	Nach 16 Tagen überimpft auf:	Nach 24-stünd. Bebrütung Wachstum	Nach 24-stünd. Bebrütung Kapselbildung	Nach 30 Tagen überimpft auf:	Nach 24-stünd. Bebrütung Wachstum	Nach 24-stünd. Bebrütung Kapselbildung	Nach 58 Tagen überimpft auf:	Nach 24-stünd. Bebrütnng Wachstum	Nach 24-stünd. Bebrütnng Kapselbildung	Nach 70 Tagen überimpft auf:	Nach 24-stünd. Bebrütung Wachstum	Nach 24-stünd. Bebrütung Kapselbild.
Schwach alkalischer Agar (immer bei 37° C erhalten)	gewöhnl. Agar	+	+	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	+	gewöhnl. Agar	+	—
	stark alk. Agar	+	+++	stark alk. Agar	+	+++	stark alk. Agar	schlecht	—	.	.	.	.	.	.
Stark alkalischer Agar (immer bei 37° C erhalten)	gewöhnl. Agar	+	+	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	6 Kolonieen	—	gewöhnl. Agar	—	—
	.	.	.	stark alk. Agar	+	+++	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pferde-Schrägserum (immer bei 37° C erhalten)	.	.	.	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	—	—
	.	.	.	stark alk. Agar	+	+++	stark alk. Agar	+	+	.	.	.	.	.	.
Gewöhnl. Bouillon (immer bei 37° C erhalten)	.	.	.	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—
Kontrolle 24-stündige gewöhnliche Agarkultur	gewöhnl. Agar	+	+	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	—	gewöhnl. Agar	+	+

Bemerkungen: Wachstum + = Belag.
Kapsel + = bei einigen Bacillen
Kapsel +++ = bei vielen Bacillen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Milzbrandbacillen bilden in schwach saurer Bouillon keine Kapseln; in schwach alkalischer Bouillon nur bei einigen Bacillen; in der stark alkalischen (der Alkaleszenz des stark alkalischen Agars entsprechend) Bouillon werden dagegen bei vielen Bacillen die Kapseln gebildet.

Zum Nachweise der Kapsel habe ich auf dem Deckglas die Bacillenkultur mit 1 Tropfen Serum gemischt, ausgestrichen und nach Johnes Kapselfärbungsmethode untersucht.

Einige Forscher haben behauptet, daß solche Milzbrandbacillen, welche bis zu einem gewissen Grade abgeschwächt sind, auf festen Nährböden (z. B. Agar) gut Kapseln bilden. Nach meinen obigen Untersuchungen bilden aber abgeschwächte Milzbrandbacillen, welche 30—58—70 Tage lang auf gewöhnlichem Agar, in Bouillon, auf stark alkalischem Agar oder auf Schrägserum (Pferde) gezüchtet wurden, nach Ueberimpfung auf gewöhnlichen Agar nicht besonders gut Kapseln. Je älter die Kultur ist, desto leichter verlieren die Bacillen die Fähigkeit, Kapseln zu bilden. Zum Nachweise der Kapsel habe ich auf dem Deckglase das Material mit 1 Tropfen Serum gemischt, ausgestrichen und nach Johnes Kapselfärbungsmethode untersucht.

X. Ueber kapselähnliche Bildungen bei abgetöteten Milzbrandbacillen.

Wenn man eine 24-stündige Schrägagarkultur von Milzbrandbacillen mit einer frischen 5-proz. Lösung von Kaliumpermanganat abschwemmt, dann 1—2 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen läßt und nun mit inaktivem Pferdeserum versetzt, so bilden sich nach 24 Stunden bei 37° C bei allen Bacillen kapselähnliche Gebilde. Diese entstehen dadurch, daß Zusammenziehung und Abtrennung des Protoplasmas nach Art einer Membran erfolgt. Aber diese scheinbare Kapsel erscheint schmäler als die wirkliche Kapsel.

XI. Formveränderung der eingekapselten Milzbrandbacillen (aus dem Mäusekörper) in Kochsalzlösung.

Eine große Menge Milzbrandbacillen von 24-stündiger Agarkultur wurde in die Bauchhöhle einer Maus eingespritzt; nachdem diese gestorben war, entnahm ich 10 Oesen des Ascites und schwemmte denselben mit 2—3 ccm physiologischer Kochsalzlösung oder sterilisierten Wassers auf. Ich ließ diese Aufschwemmungen 2—3—24 Stunden in einer Temperatur von über 19° C stehen, und fand durch Behandlung dieser Bacillen mit der Kapselfärbungsmethode nur selten einige Bacillen mit „Kapseln". Diese erschienen besonders an beiden Enden des Bacillenkörpers als dünner Saum; der großen Mehrzahl hingegen fehlte die Kapsel.

XII. Produzieren die Milzbrandbacillen Gift und besteht zwischen „eingekapselten" und „nicht eingekapselten" Bacillen eine Differenz?

Ich habe als Kapselbacillen einmal solche verwandt, die auf einer Serumkultur von altem Pferdeserum gewachsen waren, ferner Bacillen aus der Bauchflüssigkeit einer Maus, die durch intraperitoneale Injektion einer großen Menge Milzbrandbacillen von Agarkulturen verendet war.

Als nichtgekapselte Bacillen benutzte ich alte, gewöhnliche Bouillonkulturen der Milzbrandbacillen. Die Chamberland-Filtrate dieser drei wurden auf ihre Giftigkeit gegen Mäuse untersucht.

Durch aktives Kaninchenserum wurden die Milzbrandbacillen aufgelöst. Diese Lösung wurde ferner auf ihre Giftwirkung gegen die Maus untersucht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Ergebnis ist folgendes:

Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Nichtgekapselte Milzbrandbacillen				Eingekapselte Milzbrandbacillen				In Kaninchenserum gelöste Milzbrandbacillen	
Arten der Kultur	Gewöhnliche Bouillonkulturen				Inaktive Pferdeserumkulturen		Filtrat von Bauchflüssigkeit der durch Milzbrandbacillen verendeten Maus			
Alter der Kultur	Filtrat von 2 Tage alter Kultur	Filtrat von 4 Tage alter Kultur	Filtrat von 10 Tage alter Kultur	Filtrat von 14 Tage alter Kultur	Filtrat von 2 Tage alter Kultur	Filtrat von 10 Tage alter Kultur			5 Oesen Milzbrand-Agarkultur in je 1 ccm aktiv. Kaninchenserum 1 Stunde bei 37° C	10 Oesen Milzbrand-Agarkultur in je 1 ccm aktiv. Kaninchenserum 1 Stunde bei 37° C
Versuchstier	4 Mäuse intraperit. Injekt. je 0,2 bis 0,5 ccm	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
Folge	Alle gesund	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.

Die Filtrate der nicht-gekapselten und auch der eingekapselten Milzbrandbacillen, ebenso wie die in Serum gelösten Milzbrandbacillen hatten auf die Maus keine giftige Wirkung.

XIII. Vergleichende Versuche über die Widerstandsfähigkeit der eingekapselten und der nicht-gekapselten Milzbrandbacillen gegen aktives Kaninchenserum.

Ich habe als Kapselbacillen die Bacillen aus der Bauchflüssigkeit der Maus, die durch intraperitoneale Injektion einer großen Menge von Milzbrandbacillen aus Agarkulturen verendet war, einerseits, und nicht-gekapselte von 24-stündigen, schwach sauren Agarkulturen stammende Bacillen andererseits benutzt und die Widerstandsfähigkeit gegen die bakterizide Wirkung des aktiven Kaninchenserums untersucht. Das Ergebnis ist folgendes (s. Tabelle p. 389).

Die Widerstandsfähigkeit der eingekapselten Milzbrandbacillen gegen die bakterizide Wirkung des aktiven Kaninchenserums ist also nicht stärker als die der nicht-gekapselten Bacillen. Ihre Resistenz ist schwach.

XIV. Hämolytische Wirkung der Milzbrandbacillen gegen rote Blutkörperchen der verschiedenen Tiere.

Ich habe die hämolytische Wirkung der Milzbrandbacillen auf rote Blutkörperchen der gegen Milzbrand refraktären und empfänglichen Tiere untersucht, und zwar auf 5-proz. blutkörperchen (steril entnommenen)-haltigen Agarplatten.

Die Milzbrandbacillen üben auf die roten Blutkörperchen vom Frosch, weißen Ratten, Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen hämolytische Wirkung nach einigen Tagen aus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:58 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Laufende Nummer	Beschaffenheit des Serums	Alter des Serums	Serummenge	Beschaffenheit der Bacillen	Eingesäte Bacillenmenge	Zahl der Bakterien nach							
						Kontrolle	sofort	5 Min.	10 Min.	15 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.
I	Aktives	2 Tage	2,0 ccm	nicht-gekapselte	2 Oesen	.	—	.	.	.	—	—	—
	„	2 „	2,0 „	gekapselte	3 „	.	—	.	.	—	—	—	—
II	Aktives	3 Tage	1,0 ccm	nicht-gekapselte	5 Oesen	.	27	.	.	—	—	—	—
	„	3 „	1,0 „	gekapselte	5 „	.	—	.	.	—	—	—	—
III	Aktives	4 Tage	1,0 ccm	nicht-gekapselte	5 Oesen	348	96	6	—	—	.	.	.
	„	4 „	1,0 „	gekapselte	10 „	440	2	—	.	.	.	.	.
IV	Aktives	2 Tage	1,0 ccm	nicht-gekapselte	5 Oesen	1500	329	38	10	—	—	—	.
	„	2 „	1,0 „	gekapselte	5 „	1380	30	1	—	—	—	—	.
V	Inaktiv.	.	1,0 ccm	nicht-gekapselte	5 Oesen	.	1680	1200	900	.	.	.	.
	„	.	1,0 „	gekapselte	5 „	.	840	80	55	.	.	.	.

Aber hierin machten die roten Blutkörperchen des Huhnes eine Ausnahme. Eine Woche nach Beimpfung der Blutplatte hatten die Milzbacillen noch keine Hämolyse verursacht.

Hämolytische Wirkung der Milzbrandbacillen auf Blut-Agarplatten.

Arten der Tiere	Hühner						Frösche		Weiße Ratten				Meerschweinchen			Mäuse		Kaninchen	
Untersucht nach Tagen	1	2	3	4	5	7	1	2	1	2	3	4	1	2	3	1	2	1	2
Erfolg	—	—	—	—	—	—	++	+++	—	—	+	++	—	+	++	—	+	++	+++

Bemerkungen: — Keine Hämolyse; + Hämolyse.

XV. Untersuchungen über die Ursache der natürlichen Immunität der Hühner gegen Milzbrandbacillen (s. Tabelle a) p. 390).

Nach obigem Resultat wirken die Leukocyten des Frosches auf Milzbrandbacillen allein nicht phagocytär in vitro. Wenn man den Leukocyten aktives Serum des Frosches zusetzt, so üben sie gegen Milzbrandbacillen eine deutliche phagocytäre Wirkung aus. Dadurch wird aber die Zahl der Milzbrandbacillen nicht wesentlich vermindert.

(S. Tabelle b) p. 390.)

Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur bilden subkutan beim Frosch keine Kapsel. Die Leukocyten üben gegen die geimpften Bacillen phagocytäre Wirkung aus. Deswegen werden die Bacillen langsam vernichtet (s. Tabelle c) p. 392).

Wenn man die Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen in die Bauchhöhle des Frosches geimpft hat, so üben die Leukocyten auf die Bacillen phagocytäre Wirkung aus. Dadurch werden die geimpften Bacillen langsam (im Verlauf von einigen Tagen oder noch später) vernichtet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die abgetöteten Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen werden in der Bauchhöhle des Frosches von den Leukocyten leicht vernichtet.

a) Versuch über die phagocytäre Wirkung der Leukocyten des Frosches (Rana esculenta) gegen Milzbrandbacillen (Versuch in vitro).

Datum	Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Menge der Leukocyten	Menge des aktiven Froschserums	Menge der Bacillenaufschwemmung	Zahl (in 1 Oese) und Verhältnis für Phagocytose der Milzbrandbacillen nach			
						sofort		30 Minuten	
						mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen	mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen
8. 8. 1910	nicht-gekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	0,2 ccm	.	0,2 ccm	Phag. —	536	Phag. —	738
8. 8.	dgl.	dgl.	0,2 „	0,1 ccm	0,2 „	„ —	113	„ +	212
8. 8.	gekapselte	18-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,2 „	.	0,2 „	„ —	660	„ —	980
2. 9.	nicht-gekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	0,4 ccm	0,1 ccm	0,4 ccm	Phag. —	1017	Phag. +	980
2. 9.	dgl.	dgl.	0,4 „	.	0,4 „	„ —	1180	„ +	1100
24. 9.	„	„	0,3 ccm	0,2 ccm	0,3 ccm	Phag. —	433	Phag. +++	242
24. 9.	„	„	0,3 „	.	0,3 „	„ —	691	„ —	866
30. 9.	„	„	0,3 ccm	0,3 ccm	0,3 ccm	Phag. —	11	Phag. +++	17
30. 9.	„	„	0,3 „	.	0,2 „	„ —	19	„ +	52
3. 10.	„	„	0,3 ccm	0,3 ccm	0,3 ccm	Phag. —	320	Phag. ++	332
3. 10.	„	„	0,3 „	.	0,2 „	„ —	418	„ +	287

Bemerkungen: 1) Eine Mischung von Leukocyten und Bacillen oder Leukocyten, Bacillen und Serum hielt ich 30 Minuten lang bei 37° C, sodann untersuchte ich auf Zahl und Phagocytose. 2) „Phag. +“ bei einigen Leukocyten, „Phag. ++“ bei mäßig vielen Leukocyten, „Phag. +++“ bei sehr vielen Leukocyten.

b) Schicksal der dem Frosch subkutan verimpften Milzbrandbacillen.

Arten der Kultur der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose der subkutan geimpften Milzbrandbacillen nach					
		sofort		24 Stunden		72 Stunden	
		mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen
Gewöhnliche 24 stündige Agarkultur	1 Oese	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	.	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. +	.	.	.
dgl.	1 Oese	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	90	.	.	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. +	1,5

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man die eingekapselten Milzbrandbacillen (aus dem Ascites der durch Milzbrandbacillen verendeten Maus, flüssiger Serumkultur und stark alkalischer Agarkultur) in die Bauchhöhle des Frosches verimpft, so verschwinden die Kapseln der geimpften Bacillen sehr langsam; die Bacillen werden dann von den Leukocyten aufgefressen.

Die Kapsel verschwindet schneller und die phagocytäre Wirkung der Leukocyten ist energisch, wenn man die mit Bacillen geimpften Frösche in Zimmertemperatur von 28—30° C (besonders im Brutofen bei 37° C) stehen läßt (s. Tabelle d) p. 396).

Die zwei Arten des Ascites, welcher einmal durch Injektion von 1 ccm Bouillonkultur in die Bauchhöhle des Frosches, das andere Mal durch 1 Oese Agarkultur der Milzbrandbacillen in 1 ccm Kochsalzlösung gewonnen wurde, üben gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Kurze Zusammenfassung.

Das Serum und der Ascites des Frosches üben gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus. Aber das Serum hat bei diesen Tieren die Eigentümlichkeit, daß es die Vermehrung und die Kapselbildung der Milzbrandbacillen hemmt. Außerdem ist die Körpertemperatur des Frosches für die Vermehrung der Milzbrandbacillen ungünstig. Der wichtigste Schutz ist aber die phagocytäre Wirkung. Wenn man eingekapselte Milzbrandbacillen dem Froschkörper einimpft, so verschwinden bei den Milzbrandbacillen die Kapseln, worauf sie von den Leukocyten phagocytiert werden.

XVI. Untersuchungen über die Ursache der natürlichen Immunität der Hühner gegen Milzbrandbacillen (s. Tabelle a) p. 397).

1) Die Leukocyten der Hühner allein haben gegen Milzbrandbacillen keine deutliche phagocytäre Wirkung. Die Zahl der eingesäten Bacillen vermindert sich nicht.

2) Wenn man den Leukocyten aktives Hühnerserum zusetzt, so wirken diese auf Milzbrandbacillen energisch phagocytär; die Zahl der eingesäten Bacillen wird deutlich vermindert.

3) Setzt man den Leukocyten der Hühner aktives Serum vom Rinde, Pferd oder Frosch zu, so haben sie gegen Milzbrandbacillen keine phagocytäre Wirkung.

4) Die zwei Arten Extrakte, nämlich 1) ein Gemisch von wenigen Milzbrandbacillen, Leukocyten und aktivem Hühnerserum oder 2) ein Gemisch von Leukocyten und aktivem Hühnerserum, das 30 Minuten bei 37° C stehen gelassen und dann zentrifugiert wurde, üben auf die Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Nach obigem Resultat bin ich der Ansicht, daß die deutliche Verminderung der Zahl der Milzbrandbacillen durch die phagocytäre Wirkung der Leukocyten verursacht wird. Obgleich in einigen Fällen die phagocytäre Wirkung der Leukocyten energisch ist, wird die Zahl der Bacillen doch nicht vermindert, wie vorstehende Tabelle zeigt. Ich meinte, dieses Resultat beruhe auf der Schwächung (nämlich der Abnahme der phagocytären Kraft) der Leukocyten, weil die damalige Zimmertemperatur sehr niedrig (ungefähr 14° C) war.

Doch ist diese Ansicht irrig. Die Vernichtung der Bacillen wurde vielmehr durch die von den Leukocyten produzierte bakterizide Substanz bewirkt, wie ich durch folgenden Tierversuch festgestellt habe.

(S. Tabelle c) p. 399.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

c) Schicksal der in die Bauchhöhle des

Datum des Versuchs	Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung				
				Sofort		30 Min.	4 Stunden	
				Mikrosk. Beobacht.	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
1910 30. 5.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	$^1/_{10}$ Schrägagarkultur	.	.	Kapsel — Phag. ++	.	.
31. 5.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	$^1/_{10}$ Schrägagarkultur	.	.	.	.	.
2. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	$^1/_{10}$ Schrägagarkultur	.	.	.	.	.
2. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	$^1/_{10}$ Schrägagarkultur	.	.	.	.	.
7. 6.	gekapselte	18-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
17. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,5 ccm	.	.	.	.	.
20. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
20. 6.	gekapselte	16-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
24. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,5 ccm	.	.	.	.	.
24. 6.	nicht-gekapselte	durch 5-proz. Permangansäure abgetötete gewöhnliche Agarkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
24. 6.	nicht-gekapselte	schwach sauere Agarkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
24. 6.	gekapselte	16-stündige inaktive Rinderserumkultur	1,0 ccm	.	.	.	.	.
30. 6.	gekapselte	24-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,5 ccm	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	∞
30. 6.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,5 ccm	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	∞

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Frosches geimpften Milzbrandbacillen.

und Verhältnis für Phagocytose der in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen

16 Stunden		17 Std.	18 Stunden		21 Stunden	24 Stunden		48 Stunden	
Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag.+++	9	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +	39
.	.	.	.	.	.	.	.	keine freien Bac. Phag. —	5
.	.	.	.	.	.	keine freien Bac. Phag.+++	0	.	.
.	.	.	.	.	.	keine freien Bac. Phag.+++	0	.	.
.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag.+++	10	.	.
.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag.+++	8	.	.
.	.	.	keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	∞	.	.	.	.	.
.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	0	.	.	.	.	.
.	.	.	keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	0	.	.	.	.	.
.	.	.	mehrere freie Bac. Kapsel — Phag. +++	∞	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Datum des Versuchs	Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung				
				Sofort		30 Min.	4 Stunden	
				Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
1910 30. 6.	gekapselte	stark alkalische Agarkultur	0,5 ccm	.	.	.	viele freie Bac. Kapsel — Phag. +	∞
1. 7.	gekapselte	18-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
1. 7.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,5 ccm	.	.	.	.	.
2. 9.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,8 ccm (Keime 4 720 000)	.	.	.	.	.
2. 9.	gekapselte	Bacillen von Bauchflüssigkeit der Maus	Aufschwemmung 1,0 ccm (10 Oesen) (Keime 5 840 000)	.	.	.	.	.
7. 11.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 0,5 ccm	.	.	.	.	.
7. 11.	gekapselte	Bacillen von Bauchflüssigkeit der Maus	Aufschwemmung 1,0 ccm (10 Oesen)	.	.	.	.	.
8. 11.	gekapselte	12-stündige inaktive Rinderserumkultur	0,5 ccm	.	.	.	.	.
13. 12.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 1,0 ccm	sehr viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	394	.	.	.
1911 14. 1.	nicht-gekapselte	gewöhnliche Agarkultur	Aufschwemmung 1,0 ccm (1/4 Schrägagarkultur	sehr viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	184	.	.	.
5. 2.	gekapselte	Bacillen von Bauchflüssigkeit der Maus	Aufschwemmung 1,0 ccm (10 Oesen)	sehr viele freie Bac. Kapsel +++ Phag. —	20	.	.	.
5. 2.	gekapselte	Bacillen von Bauchflüssigkeit der Maus	Aufschwemmung in inaktivem Rinderserum 1,0 ccm (10 Oesen)	viele freie Bac. Kapsel +++ Phag. —	10	.	.	.

Bemerkungen:

1) Alle Frösche ließ ich in der damaligen Zimmertemperatur, aber als Ausnahme einen Frosch, der im 4. Absatz vermerkt ist, im Brutofen bei 37° C stehen.
2) Die gekapselten Milzbrandbacillen sind der Bauchflüssigkeit der Maus entnommen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Verhältnis für Phagocytose der in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen

16 Stunden		17 Stunden	18 Stunden		21 Stunden	24 Stunden		48 Stunden	
Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	.	.	.	.	.	.	.	.	.
einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	.	.	.	.	.	.	.	.	.
keine freien Bac. Kapsel — Phag. +	16	.	.	.	.	.	.	.	.
keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	0	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	mehrere freie Bac. Kapsel — Phag. +++	.	.	.	.	.	.	.
.	.	mehrere freie Bac. Kapsel — Phag. +++	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	mehrere freie Bac. Kapsel — Phag.+++	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	viele freie Bac. Kapsel — Phag. +	328	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag.+++	58
.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel + Phag. —	0	.	.
.	.	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +	1,5	.	.

die durch intraperitoneale Injektion von großen Mengen Agarkultur der Milzbrandbacillen verendet war.

3) Die Agarkulturen sind alle 24 Stunden alt.

4) „Kapsel +“ bei einigen freien Bacillen, „Kapsel ++“ bei vielen Bacillen, „Kapsel +++“ bei fast allen freien Bacillen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

d) Versuch über die bakterizide Wirkung des Ascites vom Frosche gegen Milzbrandbacillen.

Entnahme und Arten der Bauchflüssigkeit. Der Ascites wurde folgendermaßen gewonnen:	Beschaffenheit der Bauchflüssigkeit	Menge d. Bauchflüssigkeit	Eingesäte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese) der Milzbrandbacillen nach			
				sofort	30 Min.	1 Std.	2 Std.
1 ccm Bouillon intraperitoneal beim Frosch verimpft; Wiederholung nach 10 Std. 1 Std. darauf Aspiration des Ascites	aktive	0,5 ccm	1 kleine Oese von Agarkultur	218	.	514	370
Intraperitoneale Injektion von 1 Oese Agarkultur in 1 ccm NaCl-Lösung Aspiration des Ascites	aktive	0,5 „	dgl.	74	121	128	.
	inaktive	0,5 „	„	69	86	121	.

Wenn man die Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen subkutan in Hühner impft, üben die Leukocyten der Hühner gegen diese Bacillen energische phagocytäre Wirkung aus (die innerhalb der Leukocyten gefundenen Milzbrandbacillen sind deutlich degeneriert).

Alle geimpften Bacillen verschwanden gewöhnlich aus den Impfstellen im Verlaufe von 5—24 Stunden nach der Impfung.

Die Milzbrandbacillen der Impfstellen sind häufig deutlich degeneriert und durch gewöhnliche Farbstoffe schlecht zu färben.

Die Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen bilden subkutan selten schöne Kapseln; gewöhnlich findet man diese 2—5 Stunden nach der Impfung nur bei einigen Bacillen. Außerdem wird man oft bei einigen Bacillen der Impfstellen folgende Form erkennen: das Protoplasma tritt scheinbar als schmaler Strich, entsprechend der Längsachse des Bacillenleibes, zutage.

Wenn man die Milzbrandbacillen von stark alkalischen Agarkulturen subkutan in Hühner impft, so bilden sie bald sehr schöne Kapseln; 2 Stunden nach der Impfung verschwinden diese, und im Verlaufe von 5 Stunden werden alle geimpften Bacillen vernichtet. Auch kann man hier eine deutliche phagocytäre Wirkung beobachten.

(S. Tabelle c) p. 400.)

Wenn man Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur in die Bauchhöhle der Hühner impft, so kann man folgende Erscheinungen beobachten:

1) In dem Ascitespräparat von 40 Minuten nach der Impfung bemerkt man, daß viele Milzbrandbacillen vorhanden und diese mit Leukocyten verwickelt sind. Es besteht noch keine Phagocytose.

2) In dem Ascitespräparat von 4—5 Stunden nach der Impfung ist die Phagocytose sehr deutlich (die innerhalb der Leukocyten gefundenen Milzbrandbacillen sind deutlich degeneriert), und man kann gewöhnlich keine freien Bacillen mehr finden.

Die Milzbrandbacillen von den Impfstellen sind häufig deutlich degeneriert und durch gewöhnlichen Farbstoff schlecht zu färben.

3) Eingekapselte Milzbrandbacillen (von flüssiger Pferdeserumkultur) wurden in die Bauchhöhle der Hühner geimpft; die Leukocyten üben meistens nach 5 Stunden noch keine phagocytäre Wirkung aus,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ueber die Phagocytose der Hühnerleukocyten gegen Milzbrandbacillen.
a) Versuch in vitro.

Datum des Versuchs	Zimmer-tempe-ratur	Kulturen und Menge der Milzbrandbacillen	Menge des Serums	Menge der Leuko-cyten	Zahl (in 1 Oese) und Verhältnis zur Phagocytose der Milzbrandbacillen nach						
					sofort		30 Minuten			1 Stunde	
					Mikro-skopische Beobach-tung	Zahl der Bacillen	Mikro-skopische Beobachtung	Zahl der Bacillen		Mikro-skopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
12. 8. 1910	26,0° C	Aufschwemmung von gewöhnlicher 24-stündiger Agarkultur, 0.4 ccm	.	0,3 ccm	Phag. —	310	Phag. —	289	.	.	.
12. 8.	dgl.	dgl.	Aktives Hühner-serum, 0,3 ccm	0,4 „	„ —	366	„ —	390	.	.	.
13. 8.	25,5° C	dgl., 0,8 ccm	.	0,8 ccm	Phag. —	310	Phag. +	158	.	.	.
13. 8.	dgl.	dgl., 0,6 ccm	Aktives Hühner-serum, 0,3 ccm	0,7 „	„ —	1	„ +++	0	.	.	.
6. 9.	28,5° C	dgl., 0,5 ccm	.	0,5 ccm	Phag. —	312	Phag. +	378	0,3 ccm aktives Hühner-serum zu-gesetzt	Phag. +++	16
6. 9.	dgl.	dgl.	.	0,5 „	„ —	442	„ —	228	dgl.	„ +++	5
8. 9.	22,0° C	dgl., 0,4 ccm	.	0,6 ccm	Phag. —	1155	Phag. +	990	.	.	.
8. 9.	dgl.	dgl., 0,6 ccm	Aktives Hühner-serum, 0,6 ccm	0,6 „	„ —	689	„ +++	42	.	.	.
8. 9.	„	dgl., 0,4 ccm	.	abgetötete Leuko-cyten 0,6 ccm	„ —	605	„ —	945	.	.	.
8. 9.	„	dgl., 0,6 ccm	Aktives Frosch-serum, 0,2 ccm	0,6 ccm	„ —	770	„ —	935	.	.	.
8. 9.	„	dgl., 0,6 ccm	Inaktiv. Rinder-serum, 0,6 ccm	0,6 „	„ —	935	„ —	1172	.	.	.
10. 9.	23,5° C	dgl., 0,5 ccm	Aktives Hühner-serum, 0,2 ccm	0,5 ccm	Phag. —	164	Phag. +++	26	.	.	.
10. 9.	dgl.	Aufschwemmung v. durch Permangansäure abgetöteter gewöhnlicher Agarkultur, 0,5 ccm	dgl.	0,5 „	„ —	0	„ +++	0	.	.	.
13. 9.	21,0° C	Aufschw. v. gewöhnlicher Agarkultur, 0,2 ccm	Aktives Hühner-serum, 0,1 ccm	0,2 ccm	Phag. —	45	Phag. +++	0	.	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

b) Versuch in vivo.

Datum des Versuchs	Zimmertemperatur	Kulturen und Menge der Milzbrandbacillen	Menge des Serums	Menge der Leukocyten	Zahl (in 1 Oese) und Verhältnis zur Phagocytose der Milzbrandbacillen nach			
					sofort		30 Minuten	
					Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
13. 9.	21,0° C	Aufschwemmung v. gewöhnlicher Agarkultur, 0,5 ccm	Aktives Hühnerserum, 0,1 ccm	0,3 ccm	Phag. —	0	Phag. +++	0
13. 9.	dgl.	dgl., 0,2 ccm	dgl.	abgetötete Leukocyten 0,3 ccm	„ —	214	„ —	224
14. 9.	19,5° C	dgl., 0,2 ccm	dgl., 0,2 ccm	0,3 ccm	Phag. —	304	Phag. +++	0
14. 9.	dgl.	dgl.	dgl.	0,3 „	„ —	452	„ +	450
14. 9.	„	„	Aktives Froschserum, 0,2 ccm	0,3 „	„ —	310	„ —	536
6. 10.	13,7° C	12-stündige inaktive Pferdeserumkultur, 0,3 ccm	Aktives Hühnerserum, 0,3 ccm	0,4 ccm	Phag. —	568	Phag. —	611
6. 10.	dgl.	dgl., 0,2 ccm	.	0,3 „	„ —	342	„ —	630
6. 10.	„	Aufschwemmung v. gewöhnlicher Agarkultur, 0,3 ccm	Inaktives Pferdeserum, 0,3 ccm	0,3 „	„ —	1237	„ ++	1842
6. 10.	„	dgl.	Aktives Hühnerserum, 0,3 ccm	0,3 „	„ —	880	„ +	962
14. 10.	14,5° C	dgl.	dgl.	0,3 ccm	Phag. —	15	Phag. ++	25
14. 10.	dgl.	„	„	0,3 „	„ —	11	„ —	10
14. 10.	„	„	.	0,3 „	„ —	78	„ +	376
27. 10.	14,0° C	dgl., 0,5 ccm	Aktives Hühnerserum, 0,5 ccm	0,5 ccm	Phag. —	39	Phag. +	62
27. 10.	dgl.	dgl.	dgl.	0,5 „	„ —	452	„ +	415
27. 10.	„	dgl., 0,3 ccm	dgl., 0,3 ccm	0,3 „	„ —	158	„ +	288
4. 11.	10,9° C	dgl.	dgl., 0,4 ccm	0,4 ccm	Phag. —	174	Phag. ++	456
4. 11.	dgl.	„	.	0,4 „	„ —	34	„ ++	140

Bemerkungen: Die Mischung von Leukocyten und Bacillen oder von Leukocyten, Bacillen und Serum ließ ich 30 Minuten lang bei 37° C stehen und untersuchte dann auf Zahl und Phagocytose der Bacillen.

aber es sind diese gekapselten Bacillen durch gewöhnlichen Farbstoff schlecht zu färben und die Peripherie der Kapsel ist zackig geworden. (Ein Bacillenleib innerhalb der Kapsel ist nicht mehr nachweisbar.) Die gekapselten Bacillen von diesem Ascites zeigen auf frischen Agarnährböden kein Wachstum (s. Tabelle d) p. 402).

Der Ascites, zu welchem Kochsalzlösung in die Bauchhöhle der Hühner eingespritzt und nach einigen Stunden entnommen wurde, übt auf Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Der Ascites, zu welchem die Milzbrandbacillen (von gewöhnlicher Agarkultur oder von flüssiger Serumkultur [eingekapselte Bacillen]) eingespritzt und nach einigen Stunden entnommen wurden, wirkt gegen eingekapselte und nichtgekapselte Milzbrandbacillen ziemlich stark bakterizid.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

c) Schicksal der subkutan bei Hühnern geimpften Milzbrandbacillen.

Beschaffenheit der Milzbr.-Bacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose der subkutan geimpften Milzbrandbacillen											
			sofort		2 Stunden		5 Stunden		24 Stunden		48 Stunden		72 Stunden	
			Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bac.
Nicht-gekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	1 Oese	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. +	∞	Wenige freie Bacillen Kapsel+++ Phag. +	284	Einige freie Bacillen Kapsel— Phag. +++	0	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. —	0
dgl.	dgl.	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	48	.	.	Keine freien Bacillen Phag. +++	0	.	.	.	.	.	.
,,	,,	2 Oesen	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	456	Viele freie Bacillen Kapsel ++ Phag. —	1	Keine freien Bacillen Phag. —	0	.	.	.	.
,,	,,	1 Oese	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel + Phag. +	552	Wenige freie Bacillen Kapsel + Phag. ++	2	Keine freien Bacillen Phag. —	0	.	.	.	.
,,	,,	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. ++	.	Wenige freie Bacillen Kapsel — Phag. ++	.	.	.	.	.	.	.
,,	,,	,,	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	.	Wenige freie Bacillen Kapsel + Phag. ++	.	Keine freien Bacillen Phag. —	.	.	.	.	.
,,	,,	,,	Sehr viele freie Bacillen Kapsel ++ Phag. —	.	Wenige freie Bacillen Kapsel + Phag. ++	.	Einige freie Bacillen Kapsel+ Phag. +++	.	.	.	.	.	.	.
,,	,,	2 Oesen	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. +	.	Wenige freie Bacillen Kapsel — Phag. ++	.	Einige freie Bacillen Kapsel— Phag. +++	.	.	.	.	.
gekapselte	Stark alkal. 24-stündige Agarkultur	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel + Phag. —	187	Wenige freie Bacillen Kapsel— Phag. +++	0	Keine freien Bacillen Phag. +++	0	.	.	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

c) Das Schicksal der in die Bauchhöhle der Hühner

Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und			
			sofort		nach 40 Minuten	
			Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Nichtgekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	1/2 Schrägagarkultur in 2 ccm Kochsalzlösung	.	.	(Körpergew. 1600 g) viele Bac. m. Leuk. im Knäul Kapsel — Phag. —	92
dgl.	dgl.	1/2 Schrägagarkultur in 2 ccm Kochsalzlösung (Keime 19 520 000)	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Ganze Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung (Keime 124 800 000)	(Körper-Gew. 1520 g) sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	74	.	.
Gekapselte	18-stündige inaktive Pferdeserumkultur	5 ccm (Keime 872 800)	(Körper-Gew. 840 g) sehr viele freie Bacillen Kaps. +++ Phag. —	84	.	.
dgl.	dgl.	4 ccm (Keime 22 480 000	.	.	.	.
Nicht gekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	1/2 Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Ganze Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung	.	.	.	.
dgl.	dgl.	dgl.	.	.	.	.

Deshalb bin ich der Ansicht, daß die Leukocyten der Hühner durch den Reiz der Milzbrandbacillen eine bakterizide Substanz sezernieren und dadurch die Bacillen vernichten. Die Wirkung dieser bakteriziden Substanz wird bei 50° C in 30 Minuten nicht zerstört.

Die Verminderung der Zahl der in ein Gemisch von Leukocyten und Serum geimpften Milzbrandbacillen (in vitro), die Entstehung von Degenerationsformen der Hühnern subkutan geimpften Milzbrandbacillen, die Formveränderung und Vernichtung der in die Bauchhöhle der Hühner

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geimpften Milzbrandbacillen.

Verhältnis in die Bauchhöhle geimpfter Milzbrandbacillen					
nach 4 Stunden		nach 5 Stunden		nach 24 Stunden	
Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
.	.	.	.	(Körpergewicht 1800 g) keine Bacillen Phag. —	0
.	.	(Körpergewicht 2380 g) einige freie Bacillen Kapsel — Phag. +++	0,7	.	.
.	.	(Körpergewicht 850 g) keine freie Bacillen Phg. +++	0	.	.
.	.	(Körpergewicht 645 g) sehr viele gekapselte Bacillen Phag. ++	0	.	.
.	.	(Körpergewicht 875 g) einige freie gekapselte Bacillen Phag. ++	.	.	.
(Körpergewicht 770 g) (Körpertemper. 41,2° C) einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	.	.	.	.	.
.	.	(Körpergewicht 2180 g) (Körpertemp. 41,8° C) keine Bacillen Phag. —	0	.	.
(Körpergewicht 1880 g) keine Bacillen Phag. —	.	.	.	.	.

geimpften gekapselten Milzbrandbacillen ist durch die Wirkung der bakteriziden Substanz zu erklären.

Kurze Zusammenfassung.

Das Serum der Hühner allein übt gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus. Die Ursache der natürlichen Immunität dieses Tieres versuche ich mir folgendermaßen zu erklären:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

d) Versuch über die bakterizide Wirkung des Ascites der Hühner gegen Milzbrandbacillen.

Lauf. Nummer	Entnahme und Arten der Bauchflüssigkeit	Beschaffenheit der eingesäten Milzbrandbacillen	Beschaffenheit der Bauchflüssigkeit	Menge der Bauchflüssigkeit	Eingesäte Bacill.-Menge	Zahl (in 1 Oese) der Bacillen nach		
						sofort	20 Min.	1 Std.
I	Bauchflüssigkeit, welche nach intraperitonal. Injektion von 4 ccm 18-stündiger inaktivierter Pferdeserumkultur aus der Bauchhöhle entnommen wurde	Nichtgekapselte (gewöhnliche Agarkultur)	aktive	0,5 ccm	1 kleine Oese	196	26	6
II	Intraperitoneale Injekt. von ½ Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung. Nach 4 Stunden Injektion von 2 ccm Kochsalzlösung. Sofortige Entnahme des Ascites	dgl.	aktive	dgl.	dgl.	0	0	0
III	Intraperitoneale Injekt. einer ganzen Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung. Nach 5 Stunden Injektion von 4 ccm Kochsalzlösung. Sofortige Entnahme	dgl.	aktive	dgl.	dgl.	10	0	0
		dgl.	inaktive	dgl.	dgl.	9	0	0
		Gekapselte (16-stündige inaktivierter Pferdeserumkultur	aktive	dgl.	0,2 ccm	54	15	27
IV	Wie III	Nichtgekapselte (gewöhnliche Agarkultur)	aktive	dgl.	1 kleine Oese	46	21	4
			inaktive	dgl.	dgl.	110	1	0
V	Kontrolle Behandlung der Tiere wie III und IV. In der Kochsalzlösung waren keine Milzbrandbacillen	dgl.	aktive	dgl.	dgl.	0	15	151
		dgl.	inaktive	dgl.	dgl.	65	172	640
		Gekapselte (18-stündige inaktivierte Pferdeserumkultur)	aktive	dgl.	0,1 ccm	0	0,5	7,5

1) Durch hohe Körpertemperatur (die für die Vermehrung der Milzbrandbacillen ungünstig ist).

2) Durch energische phagocytäre Wirkung und durch stärkere Verdauungskraft der Leukocyten.

3) Durch eine unerschöpfliche bakterizide Substanz, welche die Leukocyten der Hühner nur durch Reiz der Milzbrandbacillen produzieren können. Die Wirkung dieser bakteriziden Substanz wird in 30 Minuten bei 56° C nicht zerstört.

Dadurch werden die in den Hühnerkörper geimpften „nicht-gekapselten" oder „eingekapselten" Milzbrandbacillen in sehr kurzer Zeit vernichtet.

Die Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur bilden subkutan bei den Hühnern gewöhnlich nur bei einigen Exemplaren Kapseln; in der Bauchhöhle dieser Tiere bilden sich keine Kapseln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XVIII. Untersuchungen über die Ursache der natürlichen Immunität der weißen Ratten gegen Milzbrandbacillen.

a) Schicksal der weißen Ratten subkutan verimpften Milzbrandbacillen.

Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose bei den subkutan verimpften Milzbrandbacillen									
		sofort		2 Stunden		5 Stunden		26 Stunden		49 Stunden	
		Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	2 Oesen	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele Bacillen und mit Leukocyten verwickelt Kapsel + Phag. +	592	.	.	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	.	.	Viele Bacillen und mit Leukocyten verwickelt Kapsel +++ Phag. ++	252	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	.	.	.	.	Wenige freie Bacillen Kapsel + Phag. +++	33	.	.
dgl.	dgl.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	.	.	.	.	.	.	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. +++	8

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

b) Schicksal der in die Bauchhöhle der weißen Ratten verimpften Milzbrandbacillen.

Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose der in die Bauchhöhle verimpften Milzbrandbacillen										
		sofort		10 Minuten	30 Minuten	2 Stunden	3 Stunden		4 Stunden		24 Stunden	
		Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	1/4 Schrägagarkultur	Sehr viele Bacillen mit Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. +++	.	Sehr viele Bacillen mit Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. +++	Viele Bacillen mit Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. +++	Nur ein Bacillus Kapsel — Phag. —	.	.	.	.	Keine Bacillen Phag. —	.
dgl.	dgl.	(Körpergew. 340 g) Sehr viele Bacillen mit Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. +++	34	.	.	.	.	.	(Körpergew. 380 g) Keine Bacillen Phag. +	3	.	.
dgl.	dgl.	(Körpergew. 290 g) Sehr viele Bacillen mit Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. +++	20	.	.	.	(Körpergew. 285 g) Einige Bacillen mit Leukocyten verwickelt Phag. —	0	.	.	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man die Milzbrandbacillen von stark alkalischen Agarkulturen subkutan Hühnern einimpft, so bilden sie bald sehr schöne Kapseln:

Wenn man die Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur subkutan weißen Ratten injiziert, werden sie durch bakterizide und energische phagocytäre (die in den Leukocyten gefundenen Milzbrandbacillen sind deutlich degeneriert) Stoffe vernichtet.

Die Milzbrandbacillen aus den Impfstellen sind durch gewöhnlichen Farbstoff schlecht färbbar.

Die geimpften Milzbrandbacillen bilden eine Zeitlang (zwischen 2 und 5 Stunden) nach der Impfung sehr schöne Kapseln, doch verschwinden sie danach bald wieder.

Wenn man die Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur in die Bauchhöhle der weißen Ratten impft, werden sie durch Bakterizidie und energische Phagocytose in kurzer Zeit vernichtet.

c) Versuch über die bakterizide Wirkung des Ascites der weißen Ratten gegen Milzbrandbacillen.

Laufende Nummer	Menge der zur intraperitonealen Injektion verwandten Schrägagarkultur	Entnahme und Arten der Bauchflüssigkeit	Beschaffenheit der Bauchflüssigkeit	Menge der Bauchflüssigkeit	Eingesäte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese) der Milzbrandbacillen		
						sofort	30 Min.	1 Std.
I	1/4 mit 2 ccm NaCl-Lösung	Nach 4 Std. Injekt. von 2 ccm NaCl-Lösung. Sofortige Entnahme des Ascites	aktive	0,5 ccm	1 Oese von gewöhnlicher Agarkultur	125	0	0
II	1 Oese mit 3 ccm NaCl-Lösung	Nach 3 Std. Injekt. von 3 ccm NaCl-Lösung. Sofortige Entnahme	aktive	0,5 ccm	dgl.	186	2,5	0
			inaktive	0,5 „	„	325	86	57
III	0	Injektion von 3 ccm Kochsalzlösg., nach 3 Std. 3 ccm. Sofortige Entnahme	aktive	0,5 ccm	dgl.	904	2	4,5
			inaktive	0,5 „	„	470	368	578
IV	0	Injektion von 3 ccm Kochsalzlösg. Sofortige Entnahme	aktive	0,5 ccm	dgl.	102	158	184
			inaktive	0,5 „	„	266	290	346

Bauchflüssigkeiten, die durch Injektion von Kochsalzlösung mit oder ohne wenige Milzbrandbacillen in die Bauchhöhle der weißen Ratten erzeugt waren, üben auf Milzbrandbacillen eine bakterizide Wirkung aus.

Kurze Zusammenfassung.

Die weißen Ratten vernichten durch eine unerschöpfliche bakterizide Substanz, durch energische phagocytäre Wirkung und durch starke Verdauungskraft innerhalb der Leukocyten die Milzbrandbacillen.

Deshalb sind weiße Ratten gegen diese Bacillen immun.

Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur bilden subkutan in den weißen Ratten einige Zeit (zwischen 2 und 5 Stunden) nach der Impfung schöne Kapseln; jedoch verschwinden sie bald nachher wieder. In der Bauchhöhle der weißen Ratten bilden sie keine Kapseln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XVIII. Untersuchungen über die Ursache der Empfänglichkeit des Kaninchens gegen Milzbrandbacillen.

a) Schicksal der subkutan in das Kaninchen geimpften Milzbrandbacillen.

Arten d. Kulturen d. Milzbr.-Bacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Körpergewicht des Kaninchens	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose bei den subkutan geimpften Milzbrandbacillen													
			sofort		2 Stunden		4 Stunden		5 Stunden		24 Stunden		48 Stunden		72 Stunden	
			Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Gewöhnliche 24-stündige Agarkulturen	2 Oesen	1800 g	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	277	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	15	.	.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	3	Keine Bacillen Phag. —	0	Keine Bacillen Phag. —	0	Keine Bacillen Phag. —	0
		2100 g	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	560	.	558	.	.	Keine Bacillen Phag. —	0	Einige Bacillen Kapsel — Phag. —	0	Einige Bacillen Kapsel — Phag. —	6
		2310 g	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	94	.	.	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. —	0	Einige freie Bacillen Kapsel — Phag. —	0	.	.	.	.
		3100 g	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	240	.	.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	0	Keine Bacillen Phag. —	0	Einige Bacillen Kapsel — Phag. —	0	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Schicksal der intravenös in das Kaninchen injizierten Milzbrandbacillen.

Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose der intravenös geimpften Milzbrandbacillen. 2 Stunden: Mikroskopische Beobachtung	2 Stunden: Zahl d. Bac.	5 Stunden: Mikroskopische Beobachtung	5 Stunden: Zahl d. Bac.	19 Stunden: Mikroskopische Beobachtung	19 Stunden: Zahl d. Bac.	32 Stunden: Mikroskopische Beobachtung	32 Stunden: Zahl d. Bac.
eingekapselte	10-stündige Kultur von inaktivem Pferdeserum	1,0 ccm (Keime, 104 000)	(Körpergewicht 3500 g) Herz: keine Bacillen Leber: keine Bacillen Nieren: keine Bacillen Milz: einig. nichtgekaps. Bac. Bauchflüssigk.: keine Bac.	. 0 0 0 5 0	.	.	.	.	.	.
dgl.	19-stündige Kultur von inaktivem Rinderserum	1,0 ccm (Keime, 62 000)	.	.	(Körpergewicht 1980) Herz: keine Bacillen Leber: einige gekaps. Bac. Nieren: einig. gekaps. Bac. Milz: einige gekaps. Bac. Bauchflüss.: keine Bac.	3 19 30 126 0	.	.	.	.
dgl.	18-stündige Kultur von inaktivem Rinderserum	1,0 ccm (Keime, 125 000)	.	.	.	.	(Tod, Körperg. 2390 g) Herz: wenige Bac. (bei einigen Bac. Kapsel) Leber: viele Bacillen (keine Kapsel) Nieren: viele Bac. (bei allen Bac. Kapsel) Milz: viele Bac. (bei einigen Bac. Kapsel) Bauchflüss. einig. Bac. (bei allen Bac. Kaps.)	∞ ∞ ∞ ∞ 263	.	.
nichtgekapselte	Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	Aufschwemmung 1,0 ccm (Keime, 298 000)	(Körpergewicht 2120 g) Herz: keine Bacillen Leber: keine Bacillen Nieren: keine Bacillen Milz: keine Bacillen Bauchflüss.: keine Bac.	. 0 2 0 0 0	.	.	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Aufschwemmung 1,0 ccm (Keime, 168 000)	.	.	.	.	.	.	(Tod, Körperg. 2680 g) Herz: wenige Bac. (bei allen Bac. Kapsel) Leber: wenige Bac. (bei einigen Bac. Kapsel) Nieren: wenige Bac. (bei $^2/_3$ Bac. Kapsel) Milz: wenige Bacillen (keine Kapsel) Bauchflüss.: keine Bac.	∞ ∞ ∞ ∞ 0

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Wenn man Kaninchen subkutan mit Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur impft (möglichst die Blutung vermeidend), so zerfallen die langen Ketten dieser Bacillen bald in einzelne Glieder; solche einzelne Bacillen sind durch gewöhnliche Farbstoffe schlecht zu färben.

Die Zahl der geimpften Bacillen ist im Verlaufe der Zeit deutlich vermindert; 24—48 Stunden nach der Impfung können an den Impfstellen höchstens noch einige Bacillen oder gar keine mehr nachgewiesen werden.

Die Milzbrandbacillen bilden, sukutan verimpft, keine Kapseln.

Die Leukocyten des Kaninchens üben gegen die eingeimpften Milzbrandbacillen keine phagocytäre Wirkung aus. Wir können aber die Beobachtung machen, daß einige, selten viele Leukocyten mit den Bacillen verwickelt sind.

Nach dem Tod dieser Tiere wurden an den Impfstellen nur einige Bacillen gefunden, bei diesen Bacillen sind keine Kapseln nachweisbar; indessen können wir in dem Herzblute und in den inneren Organen viele schöne eingekapselte Bacillen nachweisen.

Bei einem Kaninchen, dem eingekapselte Milzbrandbacillen (von flüssiger Pferdeserumkultur) intravenös eingespritzt wurden und das ich 2 Stunden später tötete, habe ich bei der mikroskopischen Untersuchung nur in der Milz einige eingekapselte Milzbrandbacillen gefunden; bei der Züchtung wuchsen 5 Kolonieen; in anderen Organen konnte ich keine Bacillen finden.

Ein Kaninchen, welchem Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur intravenös eingespritzt waren, wurde nach 2 Stunden getötet. Im Herzblute und den inneren Organen konnte ich bei der mikroskopischen Untersuchung keine Bacillen nachweisen; durch Kultur habe ich aber in der Leber 2 Kolonieen dieser Bacillen nachweisen können.

c) Schicksal der in die Bauchhöhle des Kaninchens geimpften Milzbrandbacillen.

Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur Phagocytose der in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen nach					
		sof. (n. ca. 30 Min.		5 Stunden		60 Stunden	
		Mikroskop. Beobachtung	Zahl d. Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Zahl d. Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl d. Bacillen
Gewöhnliche, 24 stündige Agarkultur	Für jedes Kaninchen eine ganze Schrägagarkultur mit 5 ccm Kochsalzlösung	(Körpergew. 3150 g). Einige Bacill. sind mit den Leukocyten verwickelt Kapsel — Phag. —	2,5	(Körpergew. 2310 g). Keine Bacill. Kapsel — Pha . —	Kein Wachstum aus Ascites u. inneren Organen	Tod (Körpergew. 1960 g)	
						Herz: wenige Bacill. (bei einigen Bacillen o. Kapsel)	∞
						Leber: wenige Bacill. (bei einigen Bacillen Kapsel)	∞
						Nieren: wenige Bac. (bei $^1/_2$ Bacillen Kapsel)	∞
						Milz: viele Bacillen (keine Kapsel)	∞
						Ascitis: keine Bacill.	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In dem Präparate von Herzblut und Nieren von Kaninchen, welche durch die eingekapselten Milzbrandbacillen oder durch die nicht-gekapselten Bacillen verendeten, konnte ich bei allen Bacillen schöne Kapseln nachweisen.

Von den zahlreichen Bacillen in Leber und Milz waren aber nur sehr wenige eingekapselt.

In dem Präparate aus dem Ascites des Kaninchens, dem Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur in die Bauchhöhle geimpft waren, konnte man beobachten, daß sehr wenige Leukocyten vorhanden und daß diese mit Bacillen verwickelt sind (keine Phagocytose).

In dem Ascites (5 Stunden nach Impfung) kann man keine Bacillen nachweisen.

In Herzblut und Nieren des durch Milzbrandbacillen (intraperitoneale Injektion) verendeten Kaninchens kann man bei vielen Bacillen schöne Kapseln nachweisen. In den Präparaten von Milz und Leber dieses Kaninchens findet man ebenfalls sehr viele Bacillen; eine Kapsel ist nur bei einigen wenigen Bacillen zu konstatieren. In der Bauchflüssigkeit können wir keine Bacillen nachweisen.

d) Versuch über die bakterizide Wirkung des Ascites des Kaninchens gegen Milzbrandbacillen.

Lfd. No.	Menge der intraperitonealen Injektion von Kulturen	Entnahme und Arten der Bauchflüssigkeit	Beschaffenheit der Bauchflüssigkeit	Menge der Bauchflüssigkeit	Eingesäte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese) der Milzbrandbacillen nach		
						sofort	30 Min.	1 Std.
I	0	3 ccm Kochsalzlösung, nach 2 Stunden wieder 2 ccm und sofortige Entnahme	aktive	0,5 ccm	1 kleine Oese aus Agarklt.	25	10	14
			inaktive	dgl.	dgl.	22	47	74
II	$^1/_2$ Schrägagarkult. in 5 ccm NaCl-Lösung	nach 5 Stunden Entnahme	aktive	„	„	4	0	3
III	ganze Schrägagarkult. in 4 ccm NaCl-Lösung	nach 2 Stunden Entnahme	„	„	„	47	25	51
IV	ganze Schrägagarkult. in 5 ccm NaCl-Lösung	Tod nach 60 Stunden, dann Entnahme	„	„	„	111	135	214
V	0	Intravenöse Injektion der gekapselten Milzbrandbac. (1 ccm Rinderserumkultur, nach 5 Stunden Entnahme	„	„	„	30	11	7
VI	0	Intravenöse Injektion der gekapselten Milzbrandbac. 1 ccm Pferdeserumkultur, nach 5 Stunden Entnahme	„	„	„	58	23	11
VII	0	Intravenöse Injektion von $^1/_4$ Schräg-Agarkultur, Tod nach 32 Stunden, dann Entnahme	„	„	„	158	71	13

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XIX. Untersuchungen über die Ursache der

a) Schicksal der subkutan in die

Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur nach

Arten der Kulturen	Geimpfte Bacillenmenge	sofort		30 Min.	1 Stunde	$1^1/_2$ Std.	2 Stunden	5 Stunden	
		Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobacht.	Mikroskopische Beobacht.	Mikroskopische Beobacht.	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Schwach saure 24-stündige Agarkultur	1 Oese (1 mg)	Kapsel —	.	Kapsel —	Kapsel —	Kapsel —	Kapsel ++	Kapsel +++	.
Gewöhnliche 24-stündige Agarkultur	dgl.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	354	.	.	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	169	.	.	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	73	.	.	.	.	.	.
dgl.	dgl.	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	133	.	.	.	.	.	.
dgl.	2 Oesen (2 mg)	Sehr viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	450	.	.	.	.	Viele freie Bacillen Kapsel +++ Pha. +	1210

*) Keine Bacillen und kein Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.
!) Viele gekapselte Bacillen und üppiges Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.

Bauchflüssigkeit, welche in der Bauchhöhle des normalen Kaninchens nach Injektion von Kochsalzlösung entstand, und nach einigen Stunden entnommen wurde, übt auf Milzbrandbacillen bakterizide Wirkung aus.

Die gleiche Wirkung hat Bauchflüssigkeit, welche nach intravenöser Injektion von Milzbrandbacillen entstand und nach 5 Stunden oder nach dem Tode entnommen wurde.

Bauchflüssigkeit, welche nach intraperitonealer Injektion von großen Mengen gewöhnlicher Agarkultur der Milzbrandbacillen in der Bauchhöhle des Kaninchens entstand und nach 2—5 Stunden entnommen wurde, übt auf Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Kurze Zusammenfassung.

Die Leukocyten des Kaninchens üben gegen Milzbrandbacillen keine Phagocytose aus. Das Serum und die Bauchflüssigkeit dieser Tiere wirken normalerweise auf Milzbrandbacillen bakterizid; aber diese Wir-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Empfänglichkeit der Maus gegen Milzbrandbacillen.

Maus geimpften Milzbrandbacillen.

Phagocytose der subkutan verimpften Milzbrandbacillen nach									
15 Stunden		18 Stunden		21 Stunden		22 Stunden		23 Stunden	
Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	Viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. — !)	.	.	.
.	.	Wenige freie Bacillen Kapsel+++ Phag. — *)	4	.	.	.	.	.	.
Viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. + *)	1176	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	Sehr viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. — !)	126	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	Enorm viele freie Bacillen Kapsel+++ Phag. —	∞

kung ist nicht so erheblich, daß das aktive Kaninchenserum in vitro die Milzbrandbacillen vernichtet (siehe oben).

Obwohl ein großer Teil der geimpften Milzbrandbacillen im Kaninchenkörper infolge der bakteriziden Wirkung vernichtet wird, entgehen die übrigen Bacillen derselben im derben Gewebe (z. B. Milz). Nachdem die natürliche bakterizide Substanz, die nicht unendlich ist, aufgezehrt ist, vermehren sich diese wenigen Bacillen im Kaninchenkörper plötzlich energisch. Dadurch verendet das Kaninchen.

Die Milzbrandbacillen können im Kaninchenkörper nicht so leicht Kapseln bilden, wie in der Maus und im Meerschweinchenkörper. Zwischen der Kapselbildung und der Infektionsfähigkeit der Milzbrandbacillen im Kaninchenkörper besteht kein Verhältnis. Die Kapselbildung ist nur eine Begleiterscheinung der Zustandsänderung der Milzbrandbacillen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Schicksal der in die Bauchhöhle der

Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur								
		sofort		15 Min.		30 Min.	1 Stunde	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	
		Mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikrosk. Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikrosk. Beobachtung	Mikrosk. Beobachtung	Mikrosk. Beobachtung	Mikrosk. Beobachtung	Zahl d. Bac.
Gewöhnl. 24-stünd. Agarkultur	große Menge ($^1/_4$ Schrägagarkultur)	Kapsel +	.	Kapsel +	.	Kapsel +	Kapsel +	Kapsel ++	Kapsel ++	.
Schwach saure 24-stündige Agarkultur	dgl.	Kapsel —	.	Kapsel —	.	Kapsel —	Kapsel —	Kapsel ++	Kapsel ++	.
Gewöhnl. 24-stünd. Agarkultur	geringe Menge (1 Oese)	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	59	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	21	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel — Phag. +++	4
dgl.	gering. Menge (2 Oesen) (Keime 44800)	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	28	.	.	.	.	.	keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	12
dgl.	große Menge (Keime 308000)	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	26	.	.	.	.	.	.	.
dgl.	große Menge (Keime 978600)	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	50	.	.	.	.	.	.	.
dgl.	gering. Menge (Keime 7000)	viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	180	.	.	.	.	.	.	.
dgl.	gering. Menge (Keime 5152)	einige freie Bac. Kapsel — Phag. —	1	.	.	.	.	.	.	.
dgl.	große Menge (Keime 334600)	sehr viele freie Bac. Kapsel — Phag. —	0,5	.	.	.	.	.	viele freie Bac. Kapsel ++ Phag. —	7,5
36-stünd. gewöhnl. Agarkultur	$^1/_2$ Schrägagarkultur	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Bemerkungen:

Ich habe Mäuse von möglichst gleichem Körpergewicht verwandt.

* Keine Bacillen und kein Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Maus geimpften Milzbrandbacillen.

Phagocytose der in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen

3 Std.		5 Std.		7 Std.		15 Std.		18 Std.		24 Std.	
Mikrosk. Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskop. Beobachtung	Zahl d. Bac.	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskop. Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikrosk. Beobachtung	Zahl der Bacillen
Kapsel+++	.	Kapsel+++	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Kapsel+++	.	Kapsel+++	.	.	.	.	.	.	.	.	.
keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	0,7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
keine freien Bac. Kapsel — Phag.+++*	2,5	einige freie Bac. Kapsel+++ Phag. — *	41	.	.	.	.	einige freie Bac. Kapsel+++ Phag. — *	1,5	.	.
viele freie Bac. Kapsel+++ Phag.+++*	118	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
einige freie Bac. Kapsel + Phag.+++*	5,5	keine freien Bac. Kapsel — Phag. +++	38	viele freie Bac. Kapsel+++ Phag. +++!	862	sehr viele freie Bac. Kapsel +++ Phag.— !	760	.	.	Tod innerhalb 24 St. Befund gleich wie 15 Std. !	165
wenige freie Bac. Kapsel ++ Phag.+++*	33	einige freie Bac. Kapsel+++ Phag.+++*	10	wenige freie Bac. Kapsel ++ Phag.+++*	34	sehr viele freie Bac. Kapsel +++ Phag.— !	3	Tod innerhalb 18 Std. sehr viele freie Bac. Kapsel+++ Phag. — !	212	.	.
.	.	.	.	keine freie Bac. Kapsel — Phag.+++*	26	sehr viele freie Bac. Kapsel +++ Phag.— !	.	Tod innerhalb 18 Std. sehr viele freie Bac. Kapsel+++ Phag. — !	.	.	.
wenige freie Bac. Kapsel ++ Phag.+++*	0	viele freie Bac. Kapsel+++ Phag. +!	10	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	Tod innerhalb 18 Std. bei sporentragend. Bac. gefunden, schöne Kapsel	.	.	.

! Viele gekapselte Bacillen und üppiges Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn man Milzbrandbacillen von schwach sauren Agarkulturen subkutan der Maus einimpft, so beginnen sie ca. 2 Stunden nach der Impfung, Kapseln zu bilden; dies ist im Verlaufe von 5 Stunden deutlich. Deshalb beginnt die Kapselbildung der im Mäuseserum eingesäten Milzbrandbacillen fast sofort.

Wenn man aber die Maus mit einer großen Menge von schwach alkalischer Agarkultur geimpft hat, so findet man oft schon bald nach der Impfung bei einigen Bacillen eine Kapsel.

Gewöhnlich beginnt indessen die Kapselbildung zwei Stunden nach der Impfung; im Verlaufe von 5 Stunden wird sie deutlich.

Die Zahl der subkutan geimpften Milzbrandbacillen vermehrt sich gewöhnlich allmählich. Außerdem kann man auch an den Impfstellen oft Phagocytose beobachten.

Die Zeit, in welcher die subkutan geimpften Milzbrandbacillen in das Blut eindringen, wird je nach der Menge der geimpften Bacillen verschieden sein. Bei meinen Versuchen habe ich erst 21 Stunden nach der Impfung in dem Blute die Milzbrandbacillen nachweisen können.

1) Nach meinem ersten Versuche war die Zeit des Beginns der Kapselbildung in der Bauchhöhle der Maus (die Milzbrandbacillen stammten von gewöhnlichen Agarkulturen) so unbestimmt, daß zuweilen schon sofort nach der Impfung, in anderen Fällen nach 5, 10, 30 Minuten bis zu 2 Stunden eine Kapselbildung begann. Diese Ungleichmäßigkeit erklärte sich später dadurch, daß die Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur durch Alkaleszenz des Agars oft schon in der Agarkultur bei einigen Bacillen eine Kapsel bilden.

2) Deshalb habe ich im zweiten Versuche eine große Menge von Milzbrandbacillen von schwach saurer Agarkultur (die Milzbrandbacillen bilden in diesem Nährboden keine Kapsel) in die Bauchhöhle der Maus geimpft und den Beginn der Kapselbildung untersucht, wie vorstehende Tabelle zeigt.

Danach beginnen viele Milzbrandbacillen $1^1/_2$ Stunden nach Impfung in der Bauchhöhle der Maus die Kapselbildung, diese hat im Verlaufe von 3—5 Stunden ihren Höhepunkt erreicht. Dies geschieht in der gleichen Zeit, wie die Kapselbildung bei den Milzbrandbacillen, die im Mäuseserum (in vitro) gezüchtet werden.

3) In einem dritten Versuche habe ich nachgewiesen, daß der Beginn der Kapselbildung der Milzbrandbacillen in der Bauchhöhle bei geringer Bacillenmenge später eintritt. Dieser Versuch ist wie folgt:

a) Die Leukocyten der Maus üben eine energisch phagoytäre Wirkung auf die in die Bauchhöhle der Maus geimpften Milzbrandbacillen (von gewöhnlicher Agarkultur) aus. Deswegen verringert sich die Zahl der Milzbrandbacillen von 3 bis 5 bis 7 Stunden nach der Impfung allmählich.

b) Wenn man wenige Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur in die Bauchhöhle der Maus impft, so tritt massenhafte Kapselbildung gewöhnlich nach 5—7 Stunden oder noch später auf.

c) Wenn man dagegen große Mengen der Milzbrandbacillen verimpft, so tritt dieselbe Erscheinung schon 2—3 Stunden nach der Impfung ein.

4) Die Zeit, während welcher die in die Bauchhöhle der Maus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geimpften Milzbrandbacillen in das Blut eindringen, ist je nach der geimpften Bacillenmenge verschieden.

Wenn man große Mengen der Bacillen von gewöhnlicher Agarkultur in die Bauchhöhle der Maus impft, so treten die Bacillen meistens 5—7 Stunden der Impfung in das Blut ein. Wenn man dagegen eine sehr geringe Bacillenmenge verimpft, so können wir im Verlaufe von 18 Stunden nach der Impfung die Bacillen in dem Blut noch nicht nachweisen.

5) Wenn man eine halbe 36—48-stündige Schrägagarkultur (sog. sporenhaltige Bacillen) in die Bauchhöhle der Maus impft, so ist diese Maus stets innerhalb 18 Stunden nach der Impfung tot. In der Bauchflüssigkeit der Maus kann man neben Vegetationsformen (nichtsporenhaltigen Bacillen) in aus mehreren Einzelbakterien bestehenden Fäden Sporen beobachten. Aus allen diesen aus Vegetationsformen und sporentragenden Bacillen bestehenden Fäden habe ich immer schöne Kapseln durch die Kapselfärbung nachweisen können. Nicht nur die in der Bauchhöhle durch Vermehrung entstandenen, jungen Milzbrand-

c) Schicksal der in die Bauchhöhle der Maus geimpften, eingekapselten Milzbrandbacillen.

(a)

Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Verhältnis der Phagocytose der in die Bauchhöhle geimpften eingekapselten Milzbrandbacillen nach	
			3 Stunden	5 Stunden
			mikroskopische Beobachtung	mikroskopische Beobachtung
eingekapselte	20-stündige aktive Rinderserumkultur	0,7 ccm	* Phag. — (wenige Leukocyten)	.
„	6-stündige aktive Meerschweinchenserumkultur	0,5 „	.	* Phag. — (wenige Leukocyten)
„	14-stündige aktive Rinderserumkultur	0,7 „	* Phag. +	.
„	12-stündige aktive Rinderserumkultur	0,7 „	* Phag. + (wenige Leukocyten)	.
Kontrolle: nichtgekapselte	2 Oesen 18-stündiger gewöhnlicher Agarkultur in 1 ccm aktiven Rinderserums aufgeschwemmt	1,0 „	keine freien Bacill. Phag. +++ (viele Leukocyten)	.
Kontrolle: desgl.	desgl.	0,7 „	viele freie Bacill. Kapsel + Phag. +++ (viele Leukocyten)	.
Kontrolle: „	2 Oesen 18-stündiger gewöhnlicher Agarkultur in 1 ccm aktiven Pferdeserums aufgeschwemmt	1,0 „	keine freien Bacill. Kapsel — Phag. +++ (viele Leukocyten)	.

* Die einzelnen Bacillen sind eingekapselt.

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

bacillen, sondern auch die eingeimpften, noch nicht geteilten Bacillen (nämlich die sporentragenden) bilden eine Kapsel, was ich besonders hervorheben möchte.

Die Milzbrandbacillen bilden mit flüssigen Serumnährböden von verschiedenen normalen Tieren und in meinem stark alkalischen Agar schöne Kapseln, wie ich schon oben ausgeführt habe. Man findet in diesen Kulturen neben eingekapselten Bacillen auch Bacillen ohne Kapseln.

(b)

Beschaffenheit der Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese), und Verhältnis zur Phagocytose der in die Bauchhöhle der Maus eingeimpften, eingekapselten Milzbrandbacillen nach			
			sofort		3 Stunden	
			mikroskop. Beobachtung	Zahl d. Bacill.	mikroskop. Beobachtung	Zahl d. Bacill.
eingekapselte	18-stündige inaktive Pferdeserumkultur	0,7 ccm (Keime, 16,31,000)	* Phag. —	638	* Phag. —	502
„	11-stündige inaktive Pferdeserumkultur	0,4 ccm (Keime, 70800)	* Phag. —	100	* Phag. —	463
„	5-stündige aktive Meerschweinchenserumkultur	0,4 ccm (Keime, 726000)	Etwa $^2/_3$ Bac. ist kapselhltg. Phag. —	825	* Phag. +	706
„	18-stündige aktive Rinderserumkultur	0,4 ccm	* Phag. —	42	* Phag. —	274
„	2 Oesen 18-stündiger stark alkal. Agarkultur in 1,0 ccm inaktiver Rinders. aufgeschwemmt	0,5 ccm (Keime, 102000)	Etwa $^2/_3$ Bac. ist kapselhltg. Phag. —	929	* Phag. —	632
„	2 Oesen 18-stündiger stark alkal. Agarkultur im 1,0 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt	0,5 ccm (Keime, 12000)	* Phag. —	0	* Phag. —	3
„	desgl.	0,5 ccm (Keime, 7000)	* Phag. —	0	* Phag. —	0,5
„	„	0,5 ccm	* Phag. —	15	* Phag. +	∞
„	„	0,5 „	* Phag. —	25	* Phag. —	4

Bemerkungen: 1) Ich habe Mäuse von möglichst gleichem Körpergewicht verwendet.
* = Bei jedem freien Bac. ist eine Kapsel.

Wenn man eine Kultur, welche bei möglichst vielen Milzbrandbacillen Kapseln aufweist, in die Bauchhöhle der Maus impft, kann man in der Bauchflüssigkeit dieses Tieres beobachten, daß sehr wenige Leukocyten vorhanden sind und daß diese Bacillen in der Bauchhöhle der Tiere im Verlaufe von einigen Stunden nach der Impfung ohne irgendwelches Hindernis sich langsam vermehren. Wenn man dagegen eine

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kultur, welche außer eingekapselten Bacillen sehr viele nicht-gekapselte Bacillen enthält, in die Bauchhöhle der Maus impft, so kann man in der Bauchflüssigkeit dieser Tiere beobachten, daß Leukocyten in ziemlich großer Zahl sich ansammeln und daß alle nicht-gekapselten Bacillen von den Leukocyten phagocytiert werden, während die eingekapselten Bacillen von Leukocyten nie angegriffen werden.

Die eingekapselten Milzbrandbacillen von Rinder-, Pferde- und Meerschweinchenserumkulturen und meiner stark alkalischen Agarkultur sind gleichmäßig widerstandsfähig gegen den Angriff der Leukocyten.

d) Versuch über die bakterizide Wirkung der Bauchflüssigkeit der Maus gegen Milzbrandbacillen.

Laufende No.	Entnahme und Arten der Bauchflüssigkeit	Angewandte Menge der Bauchflüssigkeit	Eingesäte Bacillenmenge	Zahl (in 1 Oese) der Bauchflüssigkeit nach		
				sofort	30 Min.	1 Std.
I.	Intraperitoneale Injektion 0,8 ccm Bouillon, nach 15 Std. Wiederholung, nach 2 Stunden Entnahme des Ascites	0,4 ccm	1 kleine Oese aus 18-stünd. gewöhnlicher Agarkultur	14	124	80
II.	Intraperitoneale Injektion 1 kleine Oese 18-stünd. gewöhnlicher Agarkultur in 1 ccm Kochsalzlösung, nach 3 Std. 1 ccm Kochsalzlösung und Entnahme — aktive	0,3 „	dgl.	59	310	373
	inaktive	0,3 „	„	17	237	339
III.	Intraperitoneale Injektion 1 ccm Kochsalzlösung, nach 3 Stunden Wiederholung und Entnahme	0,3 „	„	17	338	365

Resultat: Bauchflüssigkeit, welche in der Bauchhöhle der Maus nach intraperitonealer Injektion von Bouillon, Kochsalzlösung allein oder mit wenigen Milzbrandbacillen (von gewöhnlicher Agarkultur) entstand, übt gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Kurze Zusammenfassung.

Das Serum und die Bauchflüssigkeit der Maus üben auf Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Die Resistenz dieses Tieres gegen Milzbrandbacillen ist auf die energische phagocytäre Wirkung zurückzuführen. Die Form der innerhalb der Leukocyten liegenden Bacillen ist nicht so deutlich degeneriert wie in den Leukocyten der weißen Ratten und des Huhnes.

Wenn man in die Bauchhöhle der Maus Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur impft, so wird die Zahl der geimpften Bacillen in einigen Stunden nach der Impfung geringer. Jedoch bilden die Milzbrandbacillen nach einigen Stunden in diesen Tierkörpern eine Kapsel als Abwehr gegen die Phagocytose; sie vermehren sich ohne Hindernis mit der Zeit lebhaft. Infolgedessen geht dann das Tier schließlich zugrunde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XX. Untersuchungen zur Erklärung der Ursache der Empfänglichkeit des

a) Schicksal der subkutan und intraperitoneal beim

Beschaffenheit der geimpften Milzbrandbacillen	Arten der Kulturen der Milzbrandbacillen	Geimpfte Bacillenmenge	Impfstelle	Zahl (in 1 Oese), Kapselbildung und Verhältnis zur					
				sofort		1 Std.	$1^1/_2$ Std.	2 Stunden	
				Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
Nichtgekapselte	24-stündige schwach saure Agarkultur	2 Oesen	subkutan	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	∞	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	Viele freie Bacillen Kaps.++ Phag.+	∞
dgl.	24-stündige gewöhnliche Agarkultur	2 ccm Aufschwemmung	intraperitoneal	Kapsel —	.	Kapsel —	Kapsel —	Kapsel —	.
dgl.	dgl.	$^1/_4$ Schrägagarkultur (Keime 566 000)	dgl.	(Körpergew. 225 g) Wenige freie Bacillen Kapsel — Phag. +++	8	.	.	.	.
dgl.	dgl.	$^1/_4$ Schrägagarkultur (Keime 14 960 000)	dgl.	(Körpergew. 170 g) Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	84	.	.	.	.
dgl.	dgl.	$^1/_4$ Schrägagarkultur (Keime 38 500 000)	dgl.	(Körpergew. 425 g) Viele freie Bacillen Kapsel — Phag. —	413	.	.	.	.
Eingekapselte	11-stündige inaktive Pferdeserumkultur	0,7 ccm (Keime 123 906)	dgl.	(Körpergew. 210 g) Wenige freie Bacillen Kapsel+++ Phag. —	206	.	.	.	.

* = Keine Bacillen und kein Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.
! = Viele gekapselte Bacillen und üppiges Wachstum aus Herzblut und inneren Organen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Meerschweinchens gegen Milzbrandbacillen.
Meerschweinchen geimpften Milzbrandbacillen.

Phagocytose der subkutan und intraperitoneal geimpften Milzbrandbacillen nach

3 Stunden		5 Stunden		7 Stunden		24 Stunden		27 Stunden	
Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen	Mikroskopische Beobachtung	Zahl der Bacillen
.	.	Viele freie Bacillen Kapsel +++ Phag. +++	800	.	.	(Tod) Viele freie Bacillen Kapsel +++ Phag. — !	677	.	.
.	.	Kapsel ++	.	.	.	.	.	.	.
(Körpergew. 220 g) Keine freien Bacillen Kapsel — Phag. +	0	(Körpergew. 200 g) Keine freien Bacillen Kapsel — Phag. +	0	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	(Körpergew. 160 g) Keine freien Bacillen Kapsel — Phag. + *	0	.	.	(Körpergew. 190 g) Wenige freie Bacillen Kapsel +++ Phag. + !	38
.	.	.	.	(Körpergew. 565 g) Keine freien Bacillen Kapsel — Phag. +++*	0,5	.	.	.	.
.	.	(Körpergew. 210 g) Sehr viele freie gekapselte Bacillen Phag. —	636	.	.	.	.	.	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Beginn der Kapselbildung der in den Mäusekörper geimpften Milzbrandbacillen (aus Agarkultur) ist je nach der Impfstelle und der Beschaffenheit des Agars (nämlich Alkaleszenz des Agars) und der Menge der geimpften Bacillen verschieden. Wenn man subkutan der Maus die Milzbrandbacillen von schwach saurer Agarkultur verimpft, so beginnen sie gewöhnlich 2 Stunden nach der Impfung die Kapselbildung; im Verlaufe von 5 Stunden ist diese deutlich geworden; wenn eine große Menge der schwach alkalischen Agarkultur verimpft worden ist, können oft alsbald bei einigen Bacillen die Kapseln nachgewiesen werden.

Wenn man in die Bauchhöhle der Maus eine große Menge Bacillen von schwach saurer Agarkultur geimpft hat, so beginnt gewöhnlich $1^1/_2$ Stunde später die Kapselbildung, im Verlaufe von 3—5 Stunden tritt diese deutlich auf. Wenn man eine große Menge der Bacillen von schwach alkalischer Agarkultur verimpft, so beginnt zuweilen bald oder nach 10—30 Minuten oder 1 Stunde die Kapselbildung, und im Verlaufe von 2—3 Stunden tritt dieselbe ganz deutlich auf. Ebenso verhält es sich, wenn man eine geringe Menge von dieser Kultur impft; dann beginnen die Bacillen 3—5—7 Stunden oder noch später die Kapseln zu bilden.

Impft man in die Bauchhöhle der Maus Bacillen von stark alkalischer Agarkultur, so kann man alsbald bei fast allen schöne Kapseln nachweisen.

Nicht nur die in der Bauchhöhle nach Injektion durch Vermehrung entstandenen jungen Bacillen (Vegetationsformen) bilden Kapseln, sondern auch die eingeimpften, noch nicht geteilten Bacillen (nämlich sporentragende Bacillen).

Wenn man in die Bauchhöhle der Maus eingekapselte Milzbrandbacillen impft, so findet man wenige Leukocyten in dem Ascites; die eingekapselten Bacillen werden von den Leukocyten nie phagocytiert. Die Vermehrung findet in der Bauchhöhle dieses Tieres ohne Hindernis statt.

Die Zeit, welche die subkutan oder intraperitoneal bei der Maus geimpften Milzbrandbacillen brauchen, um in das Blut einzudringen, ist je nach der Menge der geimpften Bacillen verschieden.

Wenn man subkutan Meerschweinchen Milzbrandbacillen von schwach saurer Schrägagarkultur impft, so beginnen die Milzbrandbacillen gewöhnlich 2 Stunden nach der Impfung Kapseln zu bilden; im Verlaufe von 5 Stunden deutlich.

Die Zahl der subkutan geimpften Milzbrandbacillen vermindert sich gewöhnlich nur wenig.

Wenn man in die Bauchhöhle der Meerschweinchen $^1/_4$ Kultur Milzbrandbacillen von gewöhnlichem Agar impft, so üben die Leukocyten dieser Tiere gegen die Bacillen intensive phagocytäre Wirkung aus. Diese Wirkung ist so energisch, daß die geimpften Bacillen 2—7 Stnnden nach der Impfung weder durch mikroskopische Untersuchung, noch durch Züchtung nachgewiesen werden können. Im weiteren Verlauf findet man indessen wieder schöne eingekapselte Bacillen neben sehr wenigen Leukocyten.

Der Beginn der Kapselbildung der in die Bauchhöhle geimpften Milzbrandbacillen (von gewöhnlicher Agarkultur) ist je nach der Menge der geimpften Bacillen sehr verschieden. Wenn man in die Bauchhöhle

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

b) Untersuchung der bakteriziden Wirkung der Bauchflüssigkeit und der Leukocyten des Meerschweinchens gegen Milzbrandbacillen.

Laufende Nummer	Untersuchungsmethode	Beschaffenheit des Ascites	Zahl (in 1 Oese) der Milzbrandbacillen nach		
			sofort	30 Min.	1 Std.
I	Intraperitoneale Injektion von 3 ccm Kochsalzlösung, nach 4 Stunden Injektion von 2 ccm, dann Entnahme der Bauchflüssigkeit	aktive	56	44	39
II	Intraperitoneale Injektion von 2 mg 20-stündiger, gewöhnlicher Agarkultur in 3 ccm Kochsalzlösung, nach 4 Stunden Injektion von 2 ccm Kochsalzlösung, Entnahme	aktive	34	86	74
		inaktive	27	71	177
III	Leukocyten des Meerschweinchens 0,4 ccm + Aufschwemmung von 18-stündiger, gewöhnlicher Agarkultur 0,4 ccm		902 (Phag. —)	894 (Phag. —)	.
IV	Leukocyten des Meerschweinchens + 0,4 ccm Aktives Meerschweinchenserum 0,3 ccm + Aufschwemmung von 18-stündiger Agarkultur 0,4 ccm		755 (Phag. —)	755 (Phag. +++)	.

des Meerschweinchens $^1/_4$ Kultur der Milzbrandbacillen von gewöhnlichem Schräg-Agar impft, so können 2—7 Stunden nach der Impfung bei diesen Bacillen noch keine Kapseln nachgewiesen werden; eine solche bildet sich erst mehrere Stunden später.

Wenn man in die Bauchhöhle des Meerschweinchens eingekapselte Milzbrandbacillen impft, so findet man in der Bauchflüssigkeit dieses Tieres sehr wenige Leukocyten. Die eingekapselten Bacillen werden von den Leukocyten nie phagocytiert. Sie vermehren sich ungehindert.

Resultat.

Ascites, der durch Kochsalzlösung mit oder ohne geringe Mengen von Milzbrandbacillen, erzeugt war, enthält keine bakteriziden Stoffe gegen Milzbrandbacillen.

Die Leukocyten des Meerschweinchens üben gegen Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur *in vitro* keine phagocytäre Wirkung aus. Die Zahl der Bacillen kann durch die Leukocyten allein nicht vermindert werden. Wenn man den Leukocyten aktives Serum des normalen Meerschweinchens zusetzt, so üben die Leukocyten *in vitro* gegen Milzbrandbacillen energische phagocytäre Wirkung aus. Aber die Zahl dieser Bacillen kann trotzdem nicht vermindert werden.

Kurze Zusammenfassung.

Das Serum und die Bauchflüssigkeit ebenso wie die Leukocyten des Meerschweinchens üben gegen Milzbrandbacillen keine Bakterizidie aus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Leukocyten vernichten durch Phagocytose (die Form der innerhalb der Leukocyten gefundenen Bacillen ist nicht deutlich degeneriert) die Milzbrandbacillen so energisch, daß die in die Bauchhöhle des Meerschweinchens geimpften Bacillen ($^1/_4$ gewöhnlicher Schräg-Agarkultur) 2—7 Stunden nach der Impfung in der Bauchflüssigkeit weder durch die mikroskopische Untersuchung noch durch Züchtung nachgewiesen werden können. Trotzdem bleiben wahrscheinlich einige am Leben, die durch unsere Technik nicht mehr nachgewiesen werden konnten; diese bilden dann Kapseln und widerstehen der Phagocytose.

Die Milzbrandbacillen vermehren sich auf diese Weise in der Bauchhöhle dieses Tieres später ungehindert und töten schließlich das Tier.

Milzbrandbacillen von Agarkultur beginnen bei subkutaner Verimpfung 2 Stunden nach Impfung eine Kapsel zu bilden, die im Verlauf von 5 Stunden deutlich wird. Wenn man in die Bauchhöhle des Meerschweinchens eingekapselte Milzbrandbacillen impft, so beobachtet man, daß in der Bauchflüssigkeit sehr wenige Leukocyten sich ansammeln und daß die eingekapselten Bacillen von den Leukocyten nie phagocytiert werden. Diese Bacillen vermehren sich allmählich ungehindert.

Die Leukocyten allein üben auf Milzbrandbacillen von gewöhnlicher Agarkultur in vitro keine phagocytäre Wirkung aus. Wenn man den Leukocyten aktives Serum von normalen Meerschweinchen zusetzt, so tritt lebhafte Phagocytose ein. Die Zahl dieser Bacillen wird trotzdem nicht vermindert.

Uebersichtstabelle.

	Beginn der Kapselbildung der Milzbrandbacillen von Agarkultur			
	im Serum (vitro)		im Tierkörper	
	aktives	inaktives	subkutan	intraperitoneal
A. Refraktäre Tiere.				
Hühner	5 Stunden	4—5 Stunden	Vorübergehende Kapselbildung bei einigen Bacillen (2—5 Stunden)	keine Kapseln
Frösche	keine Kapseln	nicht geprüft	keine Kapseln	keine Kapseln
weiße Ratten	keine Kapseln	7—24 Stunden	Vorübergehende Kapselbildung bei vielen Bacillen (2—5 Stunden)	keine Kapseln
B. Empfängliche Tiere.				
Pferde	keine Kapseln	3—4 Stunden	nicht geprüft	nicht geprüft
Rinder	9—24 Stunden	3—4 „	„ „	„ „
Mäuse	2—3 „	nicht geprüft	2 Stunden	$1^1/_2$—5—7 Std. *
Meerschweinchen	2—3 „	„ „	2 „	5 Stunden *
Kaninchen	keine Kapseln	8—24 Stunden	keine Kapsel	keine Kapseln ×

Bemerkungen: * Verschieden nach injizierter Bacillenmenge: je mehr um so schöner die Kapsel. × Aus Herzblut und Nieren des toten Tieres schöne, aus Milz und Leber undeutliche Kapseln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schluß.

Vorstehende Untersuchungen veranlassen mich zu folgenden Schlußfolgerungen:

1) Das Serum der für Milzbrand empfänglichen Kaninchen und Pferde wirkt auf Milzbrandbacillen bakterizid, das Serum der ebenfalls empfänglichen Meerschweinchen, Rinder und Mäuse hat keine bakterizide Wirkung. Von den normalerweise refraktären Tieren hat allein das Serum der weißen Ratten eine bakterizide Wirkung; das Serum des Huhns und des Frosches ist für Milzbrandbacillen nicht bakterizid.

Die natürliche Immunität der Tiere gegen Milzbrand können wir deshalb durch bakterizide Wirkung des Serums nicht erklären; das entspricht auch Beobachtungen anderer Untersucher.

2) Die Milzbrandbacillen von Agarkulturen bilden bei Züchtung im Serum verschiedener Tiere Kapseln. Der Beginn der Kapselbildung ist nach Beschaffenheit (nämlich Alkaleszenz) des Agars und der Menge der eingesäten Bacillen verschieden. Die Kapselbildung dieser Bacillen verhält sich gewöhnlich folgendermaßen: Bei refraktären Tieren bilden die Milzbrandbacillen nur im Hühnerserum in 5 Stunden Kapseln (die Breite dieser Kapseln ist bedeutend schmäler, als in anderen Serumkulturen), im inaktiven Serum der weißen Ratten bilden sie in 24 Stunden kaum Kapseln; im Serum des Frosches überhaupt nicht. Bei milzbrandempfänglichen Tieren bilden die Bacillen im Serum der Maus und des Meerschweinchens sehr gute Kapseln (fast alle Bacillen haben nach 2—6 Stunden Kapseln). Im aktiven Pferdeserum bilden die Milzbrandbacillen keine Kapseln, dagegen deutlich im inaktiven Serum im Verlaufe von 5—24 Stunden. Im aktiven Rinderserum bilden die Milzbrandbacillen erst nach 24 Stunden Kapseln, im inaktiven dagegen schon deutlich im Verlaufe von 5—24 Stunden. Im inaktiven Kaninchenserum bilden sie in 24 Stunden kaum Kapseln.

Man kann deshalb nicht sagen, daß die Milzbrandbacillen im Serum der milzbrandempfänglichen Tiere gut, im Serum der milzbrandrefraktären Tiere dagegen Kapseln nicht zu bilden vermögen.

3) Im Serum, das bakterizide Substanzen (gegen Milzbrandbacillen) enthielt, können Milzbrandbacillen von Agarkulturen nicht gute Kapseln bilden.

4) Der Beginn der Kapselbildung der Milzbrandbacillen von Agarkulturen im Serum tritt meistens (— nicht immer —) fast gleichzeitig mit der Vermehrung dieser Bacillen ein. Im Rinderserum entsteht die Kapsel nach dem Eintritt der Vermehrung der Bacillen. Dagegen bilden sich im Meerschweinchen- und Mäuseserum schon nach 2 Stunden deutliche Kapseln. Die Kapselbildung tritt also vor der Vermehrung ein. Es bilden daher nicht nur die durch Vermehrung entstandenen jungen Bacillen Kapseln, sondern andererseits verkapseln sich auch die Bacillen, die in das Serum zuerst eingesät wurden (siehe unten).

5) Milzbrandbacillen von Agarkulturen bilden in 4—6-fach mit gewöhnlicher Bouillon verdünntem Serum Kapseln.

6) Milzbrandbacillen von Agarkulturen können in mit Karbolsäure oder Phenolphthalein versetzten flüssigen Serumnährböden (in denen die Milzbrandbacillen sich nicht vermehren können) keine Kapseln bilden.

Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

7) Milzbrandbacillen bilden außer auf obigen flüssigen Serumnährböden auf Schrägserum, erstarrtem Hühnereiweiß, meinem stark alkalischen Agar und in stark alkalischer Bouillon Kapseln.

8) Milzbrandbacillen bilden einerseits in dem für ihr Wachstum günstigsten Mäuse- und Meerschweinchenserum, andererseits auf dem für ihr Wachstum relativ ungünstigen, erstarrten Hühnereiweiß und stark alkalischem Agar Kapseln.

9) Nach meinen Versuchen bilden die abgeschwächten Milzbrandbacillen auf gewöhnlichem Agar keine besonders guten Kapseln.

10) Die durch 5-proz. Kaliumpermanganatlösung abgetöteten Milzbrandbacillen (von gewöhnlicher Agarkultur) zeigen, in inaktivem Pferdeserum aufgeschwemmt, nach 24 Stunden bei 37° C bei allen Bacillen ein kapselähnliches Gebilde.

11) Wenn man eingekapselte Milzbrandbacillen (aus dem Mäusekörper) in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt und diese 2—3—24 Stunden bei einer Temperatur von über 19° C stehen läßt, findet man nur selten einige Bacillen mit Kapseln. Diese sind nur an beiden Enden des Bacillenkörpers als zarte Zone erkennbar, der großen Mehrzahl hingegen fehlt die Kapsel.

12) Die Filtrate der nichtgekapselten (gewöhnliche Bouillonkultur) und der eingekapselten Milzbrandbacillen (flüssige Serumkultur) sowie die steril filtrierten Nährflüssigkeiten, ferner die Agarkultur der durch aktives Kaninchenserum abgetöteten Milzbrandbacillen haben sämtlich für die Maus keine giftige Wirkung.

13) Dle Widerstandsfähigkeit der gekapselten Bacillen ist gegen die bakterizide Wirkung des aktiven Kaninchenserums nicht stärker als die der nicht-gekapselten Bacillen; ihre Resistenz ist gering.

14) Die Milzbrandbacillen hämolysieren die roten Blutkörperchen vom Frosch, weißen Ratten, Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen nach einigen Tagen. Die roten Blutkörperchen des Huhnes dagegen werden nach 1 Woche von den Milzbrandbacillen noch nicht hämolysiert.

15) Das Serum und die Bauchflüssigkeit des Frosches haben gegen Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung. Aber das Serum hat bei diesen Tieren die Eigenschaft, die Vermehrung und die Kapselbildung der Milzbrandbacillen zu hemmen. Abgesehen davon, ist die Körpertemperatur des Frosches für die Vermehrung der Milzbrandbacillen ungünstig.

Der wichtigste Schutzapparat ist aber die phagocytäre Wirkung; dadurch werden die geimpften Milzbrandbacillen im Froschkörper langsam vernichtet.

Wenn man die eingekapselten Milzbrandbacillen in den Tierkörper einimpft, so verschwinden die Kapseln, und dann werden auch die Bacillen von den Leukocyten phagocytiert.

16) Das Serum der Hühner hat für Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung. Die Ursache der natürlichen Immunität dieses Tieres können wir folgendermaßen erklären:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a) Durch hohe Körpertemperatur (die für die Vermehrung der Milzbrandbacillen ungünstig ist);
b) durch energische Phagocytose und durch die starke Verdauungskraft innerhalb der Leukocyten;
c) durch eine unerschöpfliche bakterizide Substanz, welche die Leukocyten der Hühner durch den Reiz der Milzbrandbacillen produzieren. Dadurch werden die in den Hühnerkörper geimpften, nichtgekapselten oder eingekapselten Milzbrandbacillen in sehr kurzer Zeit vernichtet.

Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen bilden subkutan bei den Hühnern gewöhnlich nur bei einigen Bacillen Kapseln; in der Bauchhöhle dieser Tiere entstehen keine Kapseln.

Wenn man Milzbrandbacillen von stark alkalischen Agarkulturen subkutan Hühnern verimpft, so bilden sie bald sehr schöne Kapseln, aber diese verschwinden nach 2 Stunden.

17) Die weißen Ratten vernichten durch eine unerschöpfliche bakterizide Substanz, durch energische phagocytäre Wirkung und durch starke Verdauung innerhalb der Leukocyten die geimpften Milzbrandbacillen. Deshalb sind sie gegen diese Bacillen immun.

Die Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen bilden nach subkutaner Verimpfung in den weißen Ratten zwischen 2 und 5 Stunden schöne Kapseln, jedoch verschwinden sie bald wieder. In der Bauchhöhle der weißen Ratten bilden sie keine Kapseln.

18) Kaninchen: Die Leukocyten des Kaninchens üben auf Milzbrandbacillen (aus Agarkultur) keine phagocytäre Wirkung aus. Das Serum und die Bauchflüssigkeit dieses Tieres wirken auf Milzbrandbacillen bakterizid; aber diese Wirkung ist nicht so energisch, daß das aktive Kaninchenserum in vitro die Milzbrandbacillen vernichtet.

Obwohl ein großer Teil der geimpften Milzbrandbacillen im Kaninchenkörper infolge bakterizider Wirkung vernichtet wird, entgehen einige Bacillen derselben im derben Gewebe (z. B. Milz). Nachdem die natürliche bakterizide Substanz, die nicht unendlich ist, verschwunden ist, vermehren sich die wenigen übrig gebliebenen Bacillen im Kaninchenkörper plötzlich energisch, wodurch das Kaninchen schließlich verendet.

Milzbrandbacillen von Agarkulturen können im Kaninchenkörper nicht so leicht Kapseln bilden, wie in der Maus und im Meerschweinchenkörper.

Zwischen der Kapselbildung und der Infektion des Kaninchens mit Milzbrandbacillen besteht kein Verhältnis. Die Kapselbildung ist eine Begleiterscheinung der Zustandsänderung der Milzbrandbacillen.

19) Maus: Das Serum und die Bauchflüssigkeit der Maus üben auf Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus.

Dieses Tier widersteht der Milzbrandinfektion durch die energische Phagocytose. (Es ist aber die Form der innerhalb der Leukocyten liegenden Bacillen nicht so deutlich degeneriert, wie in den Leukocyten der weißen Ratten und Hühner.) Jedoch bilden die Milzbrandbacillen nach einigen Stunden in diesem Tierkörper Kapseln als Abwehr gegen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Phagocytose und vermehren sich ohne Hindernis. Das bedingt den Tod der Tiere.

Der Beginn der Kapselbildung der in den Mäusekörper geimpften Milzbrandbacillen (aus Agarkultur) ist je nach der Impfstelle und der Beschaffenheit (nämlich Alkaleszenz des Agars) und der Menge der geimpften Bacillen verschieden. Wenn man subkutan der Maus Milzbrandbacillen von schwach saurer Agarkultur einimpft, so beginnt gewöhnlich 2 Stunden nach der Impfung die Kapselbildung; im Verlaufe von 5 Stunden wird diese deutlich; wenn eine große Menge von der schwach alkalischen Agarkultur geimpft worden ist, können bald danach bei einigen Bacillen Kapseln nachgewiesen werden.

Wenn man in die Bauchhöhle der Maus eine große Menge von schwach saurer Agarkultur impft, so beginnt gewöhnlich $1^1/_2$ Stunden später die Kapselbildung, im Verlaufe von 3—5 Stunden ist diese deutlich; wenn man eine große Menge von schwach alkalischer Agarkultur impft, so beginnt sofort oder nach 10—30—60 Minuten die Kapselbildung; im Verlaufe von 2—3 Stunden tritt dieselbe deutlich hervor; ähnlich verhält es sich, wenn man eine geringe Menge von dieser Kultur impft; dann beginnen die Bacillen von 3—5—7 Stunden oder noch später, Kapseln zu bilden.

Wenn man Bacillen in die Bauchhöhle der Maus von stark alkalischer Agarkultur impft, so sind alsbald bei fast allen schöne Kapseln nachzuweisen.

Nicht nur die in der Bauchhöhle durch Vermehrung entstandenen jungen (Vegetationsformen) Milzbrandbacillen bilden eine Kapsel, sondern auch die eingeimpften, noch nicht geteilten Bacillen (nämlich sporentragenden Bacillen).

Wenn man in die Bauchhöhle der Maus eingekapselte Milzbrandbacillen (von der Serumkultur) impft, so findet man in dem Ascites sehr wenige Leukocyten. Die eingekapselten Bacillen werden von den Leukocyten nie phagocytiert und vermehren sich in der Bauchhöhle dieses Tieres ohne Hindernis.

Die Zeit, welche die subkutan oder intraperitoneal bei der Maus verimpften Milzbrandbacillen brauchen, um in das Blut einzudringen, ist je nach der Menge der geimpften Bacillen verschieden.

20) Meerschweinchen: Das Serum und die Bauchflüssigkeit des Meerschweinchens üben auf Milzbrandbacillen keine bakterizide Wirkung aus; die Leukocyten dieses Tieres produzieren keine bakteriziden Substanzen gegen Milzbrandbacillen.

Sie vernichten vielmehr durch Phagocytose die Milzbrandbacillen. (Die Form der innerhalb der Leukocyten gefundenen Bacillen ist nicht deutlich degeneriert.) Diese Wirkung ist so energisch, daß die Bacillen von $^1/_4$ gewöhnlicher Schrägagarkultur 2—7 Stunden nach der Impfung weder durch mikroskopische Untersuchung, noch durch Züchtung nachgewiesen werden können. Es müssen jedoch noch einige Bacillen am Leben bleiben, die mit unserer Technik nicht mehr nachgewiesen werden konnten; in späterer Zeit bilden diese wenigen Bacillen Kapseln und widerstehen dadurch der Auflösung in der Bauchhöhle. Diese wenigen vermehren sich dann und töten schließlich das Tier.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Agarkulturen der Milzbrandbacillen beginnen, subkutan dem Meerschweinchen verimpft, nach 2 Stunden eine Kapsel zu bilden; im Verlaufe von 5 Stunden wird diese deutlich. Wenn man in die Bauchhöhle des Meerschweinchens eingekapselte Milzbrandbacillen impft, so findet man nach einiger Zeit wenige Leukocyten. Eingekapselte Bacillen werden von den Leukocyten nie phagocytiert. Die Vermehrung dieser Bacillen findet ungehindert statt.

Die Leukocyten des Meerschweinchens üben auf die Milzbrandbacillen von gewöhnlichen Agarkulturen in vitro keine phagocytäre Wirkung aus. Wenn man den Leukocyten aktives, normales Meerschweinchenserum zusetzt, so findet deutliche Phagocytose statt. Die Zahl der Bacillen wird durch diese bedeutende Phagocytose nicht vermindert.

Schlußbemerkungen.

a) Die Kapsel der Milzbrandbacillen entsteht nach meiner Ansicht aus einer Membran, die unter verschiedenen Bedingungen vom Bacillenleib durch Aufquellen abgehoben wird. Die Kapsel ist ein Schutzapparat dieser Bacillen wohl gegen die Phagocytose, nicht aber gegen die bakterizide Wirkung des Serums.

b) Die Ursache der natürlichen Immunität der Frösche, Hühner und weißen Ratten gegen Milzbrandbacillen ist bei jeder dieser Tierarten eine andere. Die den Tod der Tiere verhindernde Fähigkeit des jeweiligen Körpers beruht auf einer komplizierten Wirkung, deren Folge die Abtötung der Bacillen ist.

c) Die Ursache der Empfänglichkeit der Maus, des Meerschweinchens und des Kaninchens gegen Milzbrandbacillen ist ebenfalls verschieden. Eine Vernichtung der Bacillen ist bei den ersten beiden Tierarten eventuell als Folge der Kapselbildung aufzufassen, für den Kaninchenkörper wäre indessen eine solche Erklärungsmöglichkeit unzulässig.

Literatur.

Ascoli, Public. dell' Ist. sieroterap. Milan. Vol. 3. 1907. No. 9 und 10.
Bail, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 27. 1900. p. 10 u. 17.
— ebenda. Abt. I. Orig. Bd. 33. 1903. p. 343 u. 610.
— u. Pettersson, ebenda. Bd. 34. p. 167 und 445.
— — ebenda. Bd. 35. 1904. p. 102 u. 247.
— ebenda. Bd. 37. p. 270.
Batwro, Arch. f. Hyg. Bd. 70. 1909. H. 4.
Behring u. Much, Dtsche med. Wochenschr. 1904. No. 1. p. 1.
Berndt, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 28. 1900. p. 648.
Bongert, ebenda. Abt. I. Orig. Bd. 34 u. 35. 1903. p. 497, 623, 772.
Conradi, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 185.
Danysz, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1889. p. 641.
Deutsch u. Feistmantel, Impfst. und Sera. 1903.
Ditthorn, Arch. f. Hyg. Bd. 57. p. 313.
Donate, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 5. Heft 2 u. 3.
Fischöder, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 51. p. 320.
Flügge, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 129.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fodor, Arch. f. Hyg. Bd. 4. 1886. p. 129.
— Dtsche med. Wochenschr. 1887. No. 34.
— Centralbl. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 24.
Gebauer, Zeitschr. f. Tiermed. 1897. p. 46.
Grimme, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 36. p. 352.
Gruber u. Futaki, München. med. Wochenschr. 1907. p. 1588.
Hamm, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43. p. 287.
Hase, Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 20. 1899. p. 429.
Heim, Arch. f. Hyg. Bd. 40. 1901.
— München. med. Wochenschr. 1904. p. 426.
— Lehrbuch der Bakteriologie. 3. Aufl.
Heyrovsky u. Landsteiner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 44. p. 150.
Hinterberger, ebenda. Abt. I. Orig. Bd. 30. 1901. p. 417.
Johne, Dtsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 19. 1893. p. 244 und 813.
— ebenda. Bd. 20. 1894. p. 426.
— Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1894. No. 35.
Kern, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 22. 1897. p. 166.
Klett, Dtsche tierärztl. Wochenschr. 1894. p. 321.
Krogh, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 54. p. 188.
Löhlein, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 38. Beih. p. 32.
Lüpke, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1900. p. 495.
Nuttall, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 353.
Ottolenghi, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 9. 1911.
Pane, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 12. 1892.
Petterson, ebenda. Abt. I. Orig. Bd. 36. p. 71.
— ebenda. Bd. 39. p. 423.
— ebenda. Bd. 54. p. 131.
Pinease, Giorn. dell' Ass. Nap. dei med. e mat. Vol. 5. 1892. p. 95.
Podwyssotyky, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1898.
Preisz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904. p. 280.
— ebenda. Bd. 44. 1907. p. 209.
— ebenda. Bd. 49. 1909. p. 341.
— ebenda. Bd. 55. 1910. p. 503.
— ebenda. Bd. 58. 1911. p. 510.
Preusse, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1901. p. 606.
Räbiger, ebenda. 1900. p. 600.
Sacharoff, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 37. p. 441.
Sanfelice, ebenda. Bd. 33. 1903. p. 61.
Sawtschenko, Annal. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 873.
Scagliosi, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 37. p. 649.
Schmidt, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1897. No. 4.
Schneider, Arch. f. Hyg. Bd. 70. 1909. p. 40.
Toyosumi, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 51. p. 275.
Tsuda, Arch. f. Hyg. Bd. 71. 1909. p. 246.
Weil, ebenda. Bd. 36. 1901. p. 205.
— ebenda. Bd. 70 u. 71.
Weil u. Nunokawa, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 54. p. 262.
Weil u. Toyosumi, Arch. f. Hyg. Bd. 71.
Wunschheim, München. med. Wochenschr. 1903. p. 1117.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber ein Verfahren zur unmittelbaren Züchtung von Tuberkelbacillen aus menschlichen und tierischen Organen.

[Aus der Epizootologischen Abteilung des K. Institutes für Experimentalmedizin (Leiter A. A. Wladimiroff) und der Chirurgischen Klinik der K. militärmedizinischen Akademie (Leiter N. A. Welliaminoff.)]

Von **K. K. Wedensky.**

Mit 1 Figur.

Die Isolierung und Gewinnung von Reinkulturen des Tuberkelbacillus aus den erkrankten Organen ist bekanntlich eine der schwierigen Aufgaben. Zwar wird dieselbe bedeutend erleichtert durch Bearbeitung des verschiedenartigen tuberkulösen Materiales mit Antiformin, weil hierbei die Möglichkeit geboten ist, die Tuberkelbacillen rein in dem Bodensatze zu erhalten. Jedoch bei unmittelbarer Aussaat dieses Bodensatzes, selbst nach sorgfältiger Waschung mit physiologischer Kochsalzlösung, gelingt es nur selten, Wachstum auf den künstlichen Nährmedien zu erzielen. Schon besser sind die Resultate, wenn man den mehrfach gewaschenen Bodensatz Meerschweinchen in die Bauchhöhle einführt, und nach 4—6 Wochen die in den inneren Organen entstandenen Knötchen zur Aussaat verwendet. Aber auch in diesem Falle gehen die Kulturen nicht immer an.

Der Vergleich des Wachstums von Reinkulturen auf verschiedenen Nährböden hatte uns gezeigt, daß die Tuberkelbacillen am schnellsten und üppigsten auf der Oberfläche von Fleischbouillon mit einem Zusatz von 5 Proz. Glyzerin (zu 100—200 ccm in schmalhalsige Erlenmeyersche Kölbchen vergossen) gedeihen. Diese Beobachtung gab mir den Anstoß zu dem Versuch, analoge Kulturbedingungen für die in Organteilen vorhandenen Tuberkelbacillen zu schaffen. Zu diesem Zweck bediente ich mich eines Verfahrens, wobei steril entnommene Stückchen tuberkulös veränderter Organe mittels steriler Seidenfäden an der Bouillonoberfläche suspendiert wurden.

Die technischen Details dieser Suspensionsmethode bestehen in folgendem:

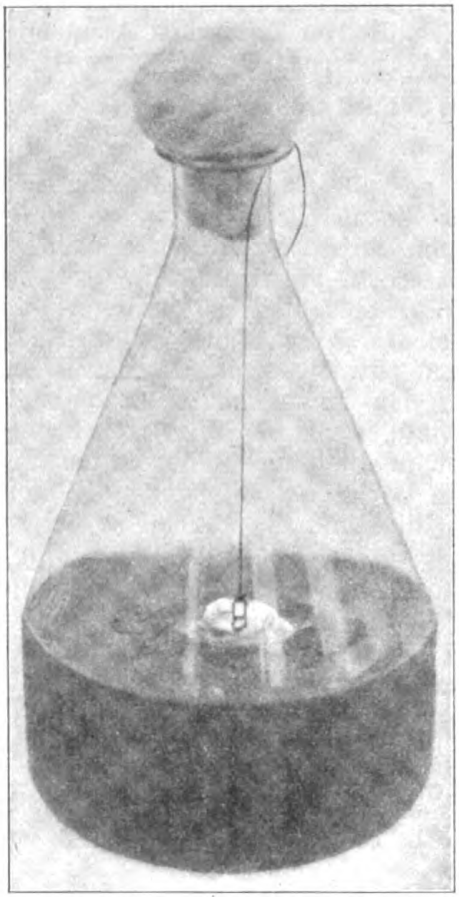
Zunächst werden mehrere Seidenfäden von 20 cm Länge mit einem ihrer Enden an je eine Michelsche Serrefine angebunden, während das andere Ende frei bleibt, und darauf, in Pergament oder festes Papier verpackt, oder aber in Probierröhrchen unter Watteverschluß einer halbstündigen Sterilisation im Autoklaven bei 120° unterworfen.

Bei der Präparation einer größeren Anzahl von Fäden ist es ratsam, sie nur in Probierröhrchen zu sterilisieren, wo sie besser vor nachfolgender Verunreinigung geschützt sind. Damit die Fäden sich nicht untereinander verwickeln, empfiehlt es sich, sie in Gruppen von 5—10 Stück mit ihren freien Enden vermittels einer Nadel durch 2 weiche Korke oder dicke Kartonscheiben hindurchzuziehen, deren Durchmesser genau

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 22:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem Lumen des Probierröhrchens angepaßt ist. In das Röhrchen werden zunächst die freien Enden der Fäden eingesenkt, welche unmittelbar unter dem ersten Kork (resp. Karton) durch einen Wattebausch auseinandergehalten werden. Der erste Kork wird bis fast auf den Grund des Röhrchens vorgeschoben; darauf kommt ein zweiter, die Fäden ordnender Wattebausch und endlich der zweite Kork mit den ihm unmittelbar aufsitzenden Serrefinen, welcher so weit vorgetrieben wird, bis die Serrefinen 4—5 cm unter dem offenen Rande des Röhrchens zu liegen kommen. Die Sterilisation erfolgt, wie oben angegeben, unter Watteverschluß im Autoklaven.

Die zur Entnahme der Organstückchen erforderlichen Instrumente — einige Scheren mit spitzen Enden, anatomische Pinzetten und spezielle Klemmpinzetten zum Schließen der Serrefinen — werden jedesmal unmittelbar vor dem Gebrauch durch 20—30 Minuten langes Kochen in 3-proz. Sodalösung sterilisiert.



Die Stückchen werden dem zu untersuchenden Material unter Beobachtung strengster Asepsis resp. Antisepsis entnommen. Handelt es sich um chirurgisches Material vom Menschen oder durch Vivisektion vom Tiere gewonnenes Material, so ist Asepsis vorzuziehen. Wenn wir es aber mit sog. pathologisch-anatomischen Material von Leichen zu tun haben, so desinfizieren wir zunächst die Oberfläche des entsprechenden Organs mit 5-proz. Karbol- oder 2,5-proz. Solveol-Lösung und brennen sie dann über dem zu untersuchenden Herde oder Knoten mit einem glühenden Platinspatel ab. Die zur Aussaat bestimmten Stückchen werden in einer Größe von 0,5—1 ccm mit den sterilen Instrumenten aus der Tiefe ausgeschnitten und sofort in eine der präparierten Serrefinen eingeklemmt. Während dieser letzteren Manipulation hält ein Assistent den Seidenfaden an seinem freien Ende, um ihn vor Verunreinigung zu schützen. Nunmehr wird das Aussaat-Stückchen durch den vorher flambierten Hals eines Erlenmeyer-Kölbchens mit Glyzerinbouillon an dem Faden so weit herabgelassen, bis es von der Flüssigkeit vollkommen bedeckt ist. Nach Verschluß des Kölbchens mit gleichfalls flambiertem Wattestopfen wird die Lage des Stückchens durch Ziehen an dem frei heraushängenden Fadenende so weit reguliert, daß nur noch $^1/_3$—$^1/_2$ des Stückchens in die Bouillon eintaucht. Die in dieser Weise beschickten Kolben werden im Brutschrank bei 37—38° C gehalten.

Wenn trotz aller Kautelen das Material durch fremde Bakterien verunreinigt war, so trübt sich die Bouillon im Thermostaten binnen der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ersten 3 Tage; bleibt sie aber nach Ablauf dieser Frist klar, so hat man die Gewißheit, daß die Aussaat rein ausgeführt war.

Sichtbares Wachstum der Tuberkelbacillen tritt bei Anwendung des Suspensionsverfahrens gewöhnlich nach 1—2 Wochen ein, selten etwas später. Hierbei ist zu bemerken, daß das Wachstum nicht immer nur an der Oberfläche stattfindet; oft lösen sich kleine Partikel von dem suspendierten Stückchen los und bilden am Boden des Kölbchens den Ausgangspunkt für die Entwickelung der Tuberkelbacillen, welche besonders reichlich vor sich geht, wenn man die Bouillon von Zeit zu Zeit etwas schwenkt. Bisweilen bleibt das Oberflächenwachstum im Anfange ganz aus, während am Boden einzelne Bakterienklümpchen entstehen, deren Wachstum man in der soeben angegebenen Weise, d. h. durch periodisches, leichtes Schütteln der Bouillon, verstärken kann. In diesem Falle empfiehlt es sich, den Watteverschluß etwas zu lüften, das suspendierte Stückchen bis zur Berührung mit dem Tiefenwachstum hinabzusenken und es nach Verlauf von 2—3 Tagen vorsichtig wieder bis an die Oberfläche der Bouillon hinaufzuziehen. Durch diesen Eingriff gelingt es oft, noch ein gutes Oberflächenwachstum zu erzielen.

Sobald sich an der Oberfläche ein Häutchen zu zeigen beginnt in Form kleinster speckiger Inseln, kann man schon Ueberimpfungen auf Bouillon und verschiedene feste Nährmedien vornehmen. Auf letztere kann man mit Erfolg auch die tiefen Kolonieen übertragen, indem man sie mit einer sterilen Pipette auffischt.

Mit Hilfe dieses Suspensionsverfahrens ist es mir gelungen, experimentell an Tieren nachgeprüfte Reinkulturen von Tuberkelbacillen zu erhalten, und zwar aus chirurgischem Material (junge Granulationen einer tuberkulösen Kniegelenkaffektion), aus Vivisektionsmaterial (Milz und Netz eines Meerschweinchens, das mit Reinkultur vom Typus avium infiziert war) und aus pathologisch-anatomischem Material (Lunge einer perlsüchtigen Kuh und tuberkulöser Euterherd einer Ziege).

Meine freilich noch nicht sehr zahlreichen Versuche haben mir immerhin gezeigt, daß das Suspensionsverfahrin häufig sehr gute und ziemlich schnelle Resultate ergibt, so daß ich glaube, es der Beachtung der auf diesem Gebiete arbeitenden Fachgenossen empfehlen zu dürfen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inhalt.

Bertarelli, E. u. Tedeschi, A., Experimentelle Untersuchungen über das Gift der Hornisse (Vespa crabo L.), p. 309.

Bruschettini, Untersuchungen über die Vaccination gegen Rindertuberkulose an Laboratoriumstieren (Kaninchen, Meerschweinchen), p. 337.

v. Hibler, Emanuel, Zur Kenntnis der pathogenen Anaëroben. Ein Kleinhirnabszeß, bedingt durch einen anaëroben Spaltpilz, bei chronischer eiterig-jauchiger Otitis, Sinusthrombose und Carcinomentwickelung im rechten Felsenbein, p. 257.

Horimi, K., Ueber die pathogenen Wirkungen der Dysenterietoxine, p. 342.

Kalledey, Lajos, Der Einfluß der intravenösen Sublimatinjektion auf die Schutzstoffe des Organismus, p. 358.

Kodama, H., Die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbacillen. Entstehung, Wesen und Beschaffenheit der Kapsel, p. 373.

Lipschütz, B., Filtrierbare Infektionserreger und maligne Tumoren, p. 323.

Mac Callum, G. A., Thoracocotyle croceus nov. gen., nov. sp., p. 335.

de Negri, Ernestine und **Mieremet, C. W. G.**, Zur Aetiologie des malignen Granuloms, p. 292.

Ogawa, M., Quelques observations sur le dimorphisme de Trypanosoma Pecaudi, p. 332.

Pollak, Richard, Ueber Formenwechsel bei dem Bacillus faecalis alcaligenes, p. 288.

de Raadt, O. L. E., Ueber einen bisher unbekannten menschlichen Krankheitserreger, p. 318.

Wedensky, K. K., Ueber ein Verfahren zur unmittelbaren Züchtung von Tuberkelbacillen aus menschlichen und tierischen Organen, p. 429.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 5|6.
Ausgegeben am 16. April 1913.

Nachdruck verboten.

Ueber Spezifizität und andere Eigenschaften der Ektoproteasen. I.

Von Prof. Dr. **Claudio Fermi,**
Vorstand des Kgl. Hygienischen Institutes in Sassari.

I. Anschauungen über die Spezifizität der proteolytischen Ektoenzyme.

Die Meinungen über die Spezifizität, d. h. die spezifische oder allgemeine Wirkung, oder auch die Mono- resp. Polyvalenz der proteolytischen Enzyme weichen stark voneinander ab und betreffen meistens die Existenz einer spezifischen Glutinase. Während Verf.[1]), später Ascoli und Neppi, die Selbständigkeit der Glutinase in Abrede stellten, indem sie dieselbe als eine Teileigenschaft der tryptischen Enzyme betrachteten, traten Pollak und Hattori für die Existenz einer spezifischen, vom Trypsin unabhängigen Glutinase ein.

Weniger klare Anschauungen stammen von Duclaux, der bald eine Identität von Glutinase und Kasease, bald von Glutinase und Trypsin annahm[2]), schließlich (p. 664) Trypsin und Papain im Gegensatz zu Sidney Martin zusammenwarf[3]), und von Achalme, der die Mikrobenglutinase mit Trypsin und Trypsin selbst mit Kasease (wohl nach Pawlow) identifiziert[4]).

Pollak gibt eine das glutinolytische Vermögen aufhebende, das serolytische unbeeinflussende Antiglutinase (inaktiviertes Trypsin) an, womit er das Vorkommen einer spezifischen Glutinase nachgewiesen zu haben glaubt.

Hattori behauptet, das albumo-, sero- und fibrinolytische unter Schonung des glutinolytischen Vermögens mittels Chemikalien zerstört und dadurch die Existenz einer spezifischen Glutinase nachgewiesen zu haben.

Nun müssen wir aber die Existenzberechtigung der Pollakschen Antiglutinase in Abrede stellen, und die von Hattori beobachtete Tat-

---

1) Duclaux (Microbiologie. II. p. 618) befindet sich im Irrtum, wenn er schreibt: „Dans une série de travaux Fermi donne la diastase qui dissout la gélatine comme identique à la trypsine". In der Tat habe ich niemals von Identität gesprochen, die von mir entschieden abgewiesen wurde. Ich bezeichnete als tryptisch die proteolytischen Enzyme der Mikroben, weil dieselben dem Trypsin eher als dem Pepsin ähnlich sind.

2) „Nous avons déjà étudié cette question et conclu, que la glutinase était peut-être identique à la trypsine, peut-être différente."

3) „Sidney Martin a vu que le jus de la plante donne avec la fibrine des acides amidés et cependant il ne consent pas à assimiler la papaine et trypsine, sous prétexte que les produits intermédiaires ne sont pas les mêmes. Si cela était bien demontré, le prétexte serait des plus valuables, mais cette distinction et cette différentiation des produits intermédiaires repose sur des réactions tellement incertaines et tellement difficiles à interpréter, que le doute est permis et qu'on peut jusqu'à plus ample informé réunir la trypsine et la papaine."

4) Man dürfte eigentlich von Identität nicht sprechen. Es gibt keine Identität im Gebiete der proteolytischen Enzyme. Starke Unterschiede, insbesondere gegen phy-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sache ganz anders deuten, wie eigene Erfahrungen gezeigt haben. Wollte man übrigens Trypsin als ein Gemisch zahlreicher einfacher glutino-, caseino-, fibrino-, sero- und albumolytischer Katalysatoren auffassen, so müßte man auch dem Pepsin eine gemischte Natur zuschreiben, d. h. ebensoviele peptische Enzyme wie alle vom Pepsin angegriffene Eiweißstoffe annehmen. Dasselbe müßte dann für Papain und alle tierische und pflanzliche Sekrete und Säfte gelten, so daß schließlich eine fast unendlich große Anzahl einwertiger Katalysatoren vorkommen dürfte[1]).

Warum sollte übrigens ein eiweißlösendes Enzym, Fibrin, Kasein usw. nicht angreifen? Jedenfalls ist die Frage eine sehr schwierige und noch vollständig aufzulösen. Fischer selbst, der zur Begründung des Spezifizitätsbegriffes so viel beigetragen hat, mahnt, daß diese Frage unlösbar ist und bleiben wird, solange die chemische Zusammensetzung der Enzyme nicht bekannt sein wird[2]).

Ich wandte mich an Prof. E. Fischer und Prof. E. Abderhalden, um ihre gegenwärtige Anschauung auf diesem Gebiete kennen zu lernen.

Prof. E. Fischer gab freundlichst folgende Antwort: „Daß viele von unseren gewöhnlichen Fermenten Gemische sind, ist recht wahrscheinlich. Wie weit man nun hier in der Differenzierung gehen soll, läßt sich ohne Experimente schwer sagen, und außerdem muß ich gestehen, daß die meisten bisher angestellten Versuche in dieser Beziehung auch nur eine sehr geringe Beweiskraft besitzen.

Jedenfalls glaube ich, daß es übertrieben ist, für jedes Protein, das von Pepsin und Trypsin angegriffen wird, ein besonderes Enzym anzunehmen, denn die notwendige Folge davon wäre, daß man auch für jedes Glukosid, z. B. für β-Methylglukosid und β-Phenylglukosid ein spezielles Enzym voraussetzen müßte. Nach allen chemischen Analogieen muß ich das aber für recht unwahrscheinlich halten."

Sehr ähnlich klang die gütige Antwort von Prof. Abderhalden: „Es spricht manches dafür, daß Pepsin und Trypsin nicht einheitlich sind, doch fehlt nach meiner Ueberzeugung zurzeit jeder sichere Nachweis einer Glutinase usw. Solange man gezwungen ist, mit unbekannten Substraten und den unbekannteren Fermenten zu arbeiten, sind sichere Schlüsse sehr schwierig zu führen."

Eine so verwickelte Frage müßte offenbar von möglichst vielen Seiten angegriffen werden. Wir suchten zunächst, ob im Tier- und

---

sikalische, chemische und biochemische Agentien, wie Verf. für mehrere Mikrobenproteasen nachwies, trennen die einzelnen tierischen und pflanzlichen Proteasen voneinander. Unstatthaft ist, zwei auf verschiedene Eiweißstoffe einwirkende Enzyme, wie Glutinase und Kasease, als identisch zu betrachten. Die Annahme von Duclaux, alle Gelatine verflüssigenden Enzyme lösen Kaseïn auf, trifft auch nicht zu, wie Verf. gezeigt hat. Noch weniger darf man von Identität der Glutinase, Kasease und des Trypsins reden, da Trypsin ein Enzymgemisch, die beiden ersteren einzelne (einwertige) enzymatische Vermögen darstellen.

1) Die bei enzymatischen Untersuchungen öfters verwandten Eiweißstoffe (Gelatine, Fibrin, Kasein, Serum, Eiweiß, Kleber usw.) sind wiederum Gemische; so besteht z. B. Kleber aus zwei Proteinen, Eiweiß aus Ovoglobulin, das auch nicht einfach ist, dem Hofmeisterschen kristallisierten Ovalbumin und dem Osborne- und Campbellschen Konalbumen usw.

2) Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pflanzenreiche einwertige proteolytische Enzyme vorkommen. Sollten in der Tat jeder einzelnen Wirkung ebensoviele einwertige Enzyme entsprechen, so dürfte man in der Natur irgendeinem albumo- und serolytisch wirksamen, aber kaseino-, fibrino- und glutinolytisch unwirksamen Enzym begegnen.

Sodann suchten wir, ob bei der ontogenetischen Entwickelung, bei der Ausscheidung aus Organen und Zellen, bei der Aktivierung des Zymogens ein albumo- und serolytisch, aber nicht glutinolytisch wirkender Verdauungssaft auftritt.

Wir trachteten, auch festzustellen, ob die Gegenwart eines bestimmten Enzyms in einem tierischen oder pflanzlichen Organismus mit der Gegenwart resp. Darbietung jenes Eiweißkörpers zusammenfällt, worauf das fragliche Enzym einzuwirken pflegt, d. h. ob die Ausscheidung eines bestimmten Enzyms einem Partialzweck zu dienen hat.

Es wurde auch versucht, einzelne Teilvermögen unter Beibehaltung der übrigen zu vernichten, die Ausscheidung einiger Enzyme zu begünstigen resp. zu hemmen, eine Trennung durch Filtration, Dialyse, Fällung, Adsorption an spezifische Eiweißkörper zu erzielen.

II. Verbreitung der einzelnen proteolytischen Enzyme im Tierreiche.

Wir ließen tryptische und peptische Verdauungssäfte einer großen Anzahl von Tierarten auf Gelatine, Fibrin, Kasein, Blutserum und Eiereiweiß einwirken.

Versuchsmethode. Wir bereiteten wässerige Auszüge der einzelnen Organe (20 Teile auf 100 Teile Wasser) unter Zusatz von 2 Prom. Thymol oder 1 Proz. Phenol. Manchmal wurde der Magensaft verschiedener Tiere auch bei neutraler oder alkalischer Reaktion verwandt.

Die glutinolytische Wirkung wurde durch Gießen von 1 ccm der genannten Auszüge auf 7-proz. Karbolgelatine im Röhrchen oder durch Auflegen von Organstücken auf Gelatine in Petri-Schalen nach den Methoden des Verf. geprüft[1]).

Das fibrino-, kaseino-, sero- und albumolytische Vermögen wurde durch Einlegen von Würfelchen der entsprechenden, geronnenen Eiweißkörper in 10 ccm der Extrakte im Röhrchen untersucht. Die Gelatine wurde bei saurer, neutraler und alkalischer Reaktion, die übrigen Eiweißstoffe nur bei der natürlichen, neutralen oder schwach alkalischen Reaktion des Organsaftes geprüft.

Die Gelatineproben standen bei 20°, die übrigen bei 30° und 37° C.

Im folgenden gebe ich die Beobachtungen in aller Kürze wieder, wobei nur das Mittelergebnis mehrerer Proben unter Benutzung folgender Zeichen erwähnt wird:

---

1) Fermi, Cl., La gelatina come reagente etc. (Ann. per le Scienze med. Vol. 16. 1892. No. 8.) — Metodi vecchi e nuovi etc. (Giorn. d. R. Soc. Ital. di Ig. 1905. p. 26.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine neutral	Gelatine alkalisch	Gelatine sauer	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
I. Säugetiere.								
1. Canis familiaris	t. + pfl. N.							
Magen		+	+		+	+	+	—
Pankreas		+	+	+	+	+	+	0
Darm		+	+	+	—	—	—	0
Leber		0	+	0	0	0	0	0
Milz		—	+	0	0	0	0	0
2. Sus scrofa	t. + pfl. N.							
Pankreas		+	+	+	+	+	+	—
Darm		+	+	+	+	—	0	0
3. Lepus cuniculus	pfl. N.							
Magen		+	+	+	+	+	+	—
Darm		+	+	+	?	—	0	0
4. Cavia cobaya	pfl. N.							
Magen		0	0	+	+	+	+	+
Pankreas		+	+	+	+	—	+	0
Darm		+	+	+	—	—	—	0
5. Mus decumanus	t. + pfl. N.							
Magen		+	+	+	?	?	—	—
Milz		+	+	+	0	0	0	0
Pankreas		+	+	+	+	—	—	—
Darm		+	+	+	?	?	0	0
Leber		+	+	—	0	0	0	0
6. Mus decumanus albinus	t. + pfl. N.							
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Embryo Magen		+	+	0	0	0	0	0
Embryo Darm		?	+	0	0	0	0	0
Embryo Leber		+	+	0	0	0	0	0
7. Mus musculus	t. + pfl. N.							
Magen		0	?	?	+	+	+	+
Darm		+	+	+	+	+	?	—
8. Erinaceus europaeus	t. N.							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	—	—	—	0
II. Vögel.								
9. Corvus cornix	t. + pfl. N.							
Pankreas		+	+	+	+	+	+	—
Darm		+	+	+	+	+	—	0
10. Falcus tinunculus	t. N.							
Speiseröhre		0	0	0				
Muskelmagen		+	0	+	?	?	0	0
Darm		+	+	+	+	+	0	0
11. Stryx flammea	t. N.							
Speiseröhre		0	—	0	0	0	0	0
Darm		+	+	+	?	?	0	0
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
12. Athene noctua	t. N.							
Pankreas		+	+	+	+	—	0	0
Darm		+	+	+	—	—	0	0
13. Gallus domesticus	pfl. + t. N.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Kropf		0	0	0				
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0

Zeichenerklärungen: + starke, positive Wirkung; — schwache Wirkung; 0 keine Wirkung; ? bald positive, bald keine Wirkung; t. N. tierische Nahrung; pfl. N. planzliche Nahrung; t. + pfl. N. vorwiegend tierische; pfl. + t. N. vorwiegend pflanzliche Nahrung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine			Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		neutral	alkalisch	sauer				
Darm		+	+	+	+	—	—	0
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		—	+	—	0	0	0	0
14. Melagris gallopavo	pfl. + t.							
Magen		+	+	+	+	+	?	0
Darm		+	+	+	+	—	—	0
15. Columba livia	pfl. + t.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	?	0
Darm		+	+	+	—	—	?	0
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
16. Coturnis communis	pfl. + t.							
Magen		+	+	+	+	—	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	—	0	0
17. Tharraleus modularis	t.							
Darm		+	+	+	+	+	0	0
18. Alauda arvensis	pfl. + t.							
Darm		+	+	+	+	?	0	0
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
19. Passer domesticus	pfl. + t.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	?	?
Darm		0	0	+	+	—	—	0
Leber		0	0	+	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
Embryo: Darm		—	+	—	0	0	0	0
20. Chloris hortensis	pfl.							
Vormagen		0	0	0	0	0	0	0
Darm		+	+	+	+	+	0	0
Magen		+	+	+	+	—	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Leber		+	+	0	0	0	0	0
Milz		0	+	—	0	0	0	0
21. Serinus hortulanus	pfl.							
Vormagen		?	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	0	0	0	0
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
22. Carduelis elegans	pfl. + t. N.							
Speiseröhre		?	?	?	?	?	0	0
Magen		+	+	+	?	?	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	+	—	—
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
23. Fringilla coelebs	pfl. + t.							
Speiseröhre		—	+	—	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	+	+[1]
Vormagen		0	?	0	0	0	0	0
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Leber		+	+	—				
Milz		+	+	+	0	0	0	0

1) Albuminsaures Kali.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine			Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		neutral	alkalisch	sauer				
24. Cannabina linota	pfl. + t.							
Speiseröhre		+	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	+	0
Darm		+	+	+	+	+	?	+ [1]
Leber		0	0	0	0	0	0	0
25. Upupa epops	t.							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	—	0	0
26. Merops apiaster	t.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	?	0
Pankreas		+	+	+	+	+	?	0
Darm		+	+	+	—	+	?	—
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		0	0	0	0	0	0	0
27. Cecropis rustica	t.							
Muskelmagen		+	+	+	0	0	0	0
28. Gypselus apus	t.							
Pankreas		+	+		+	+	—	0
Darm		+	+		+	—	?	0
29. Merula vulgaris	t. + pfl.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Magen		+	0	0	?	0	0	0
Pankreas		+	+		+	+	+	?
Darm		+	+	+	+	0	0	0
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		0	0	0	0	0	0	0
30. Sturnus vulgaris	t. + pfl.							
Darm		+	+	+	+	+	—	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
31. Turdus merula	pfl. + t.							
Darm		+	+	+	+	+	+	0
32. Botalis grisola	t.							
Speiseröhre		+	+	0	0	0	0	0
Vormagen		+	+	+	+	+	—	—
Muskelmagen		+	+	+	+	+	+	—
Pankreas		+	+	?	+	+	—	—
Darm		+	+	—	+	+	—	—
33. Rubecula sylvestris	t. ?							
Speiseröhre		+	+	+	?	?	0	0
Magen		+	+	+	?	—	0	0
Darm		+	+	+	+	+	+	+
34. Curruca atricapilla	t. + pfl.							
Vormagen		+	+	+	+	+	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	0	0
Darm		+	+	+	+	+	0	0
Leber		+	+	+	0	0	0	0
35. Pyrophthalma melanocephala	t. + pfl.							
Vormagen		+	+	0	+	?	?	? [1]
Muskelmagen		+	+	+	+	?	+	+ [1]
Darm		+	+	+	+	—	?	+
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
36. Parus major	t. + pfl.							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—

1) Albuminsaures Kali.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine neutral	Gelatine alkalisch	Gelatine sauer	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
Darm		+	+	+	+	?	+	+
Leber		+	+	+	0	0	0	0
37. Parus palustris	t. + pfl.							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	—	0	0
38. Pratincola rubicola	t. + pfl.							
Speiseröhre		+	+	—	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	+	+
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	+	+	+
39. Philolimnos gallinula	t.							
Vormagen		+	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	0	0
Darm		+	+	+	+	+	+	—
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
40. Larus argentatus	t. + pfl.							
Speiseröhre		+	+	+	0	0	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	—	—	0
41. Larus marinus	t. + pfl.							
Vormagen		+	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	0	0	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	—	—	0
Leber		—	—	—	0	0	0	0
Milz		—	—	—	0	0	0	0
42. Charadrius auratus	t.							
Vormagen		+	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	+	+	0	0
Darm		+	+	+	+	+	—	—
43. Gallinago gallinula	t. + pfl.							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	—	—	0
44. Vanellus cristatus	t. + pfl.							
Vormagen		+	+	?	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	?	0	0	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	?	+	?	0
45. Philomachus pugnax	t.							
Vormagen		+	+	+	0	0	0	0
Muskelmagen		+	+	+	?	+	?	0
Leber		—	+	0	0	0	0	0
46. Anas boschas	t. + pfl.							
Speiseröhre		0	0	0	0	0	0	0
Darm		+	+	+	+	+	+	—
47. Fulica atra	pfl. + t.							
Pankreas		+	+	+	+	+	+	—
Darm		+	+	+	+	+	—	0
III. Reptilien.								
48. Lacerta muralis	**t.**							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	+	?	0
49. Gongylus ocellatus	**t.**							
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Darm		+	+	—	—	—	0	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine			Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		neutral	alkalisch	sauer				
50. Testudo graeca	pfl. + t.							
Speiseröhre		0	+	?	?	?	0	0
Magen		?	?	?	?	?	0	0
Pankreas		+	+	+	+	+	?	?
Darm		?	+	?	?	?	?	?
Eiröhre		—	—	—	0	0	0	0
51. Tropidonotus natrix	t.							
Pankreas		+	+	+	+	—	0	0
Magen		+	0	0	0	0	0	0
Darm		+	+	0	0	0	0	0
Leber		+	0	+	+	—	?	0
52. Anguis fragilis	t.							
Leber		0	+	0	0	0	0	0
IV. Amphibien.								
53. Phryne vulgaris	**t.**							
Magen		+	+	+	+	+	+	0
Darm		+	+	+	+	+	+	0
54. Discoglossus pictus	**t.**							
Pankreas		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	—	+	+	—	0
55. Rana esculenta	**t.**							
Darm			+		+	—	0	0
Milz			+		0	0	0	0
V. Fische.								
56. Dentex vulgaris	**t.**							
Speiseröhre		+	+	+	—	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Pylorusanhänge		+	+	+	+	—	—	0
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
Eier		?	?	—	0	0	0	
57. Oblata melanura	**t.**							
Speiseröhre		—	+	—	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	0
Pankreas		+	+	+	+	+	+	0
Darm		+	+	+	+	+	+	0
Pylyorusanhänge		+	+	+	—	—	0	0
Leber		—	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
58. Solea vulgaris	**t.**							
Speiseröhre		—	+	?	0	0	0	0
Magen			+		+	+	—	0
Pankreas		+	+	+	+	+	+	?
Darm		+	+	+	+	+	+	—
Pylorusanhänge		+	+	+	+	—	?	0
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
59. Mullus barbatus	**t.**							
Speiseröhre		+	+	+	0	0	0	0
Magen		+			+	—	+	—
Pankreas		+	+	+	+	+	0	0
Darm		+	+	+	+	+	—	0
Pylorusanhänge		+	+	+	+	—	0	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine			Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		neutral	alkalisch	sauer				
60. Serranus sp.	t.							
Magen		+	+	0	0	0	0	0
Pankreas		+	+	—	+	+	?	?
Darm		+	+	—	+	+	+	+
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
61. Conger vulgaris								
Magen	t.	?	+	?	+	—	—	—
Darm		+	+	+	+	+	+	—
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		—	+	0	0	0	0	0
62. Thycis mediterraneus								
Speiseröhre	t.	+	+	+	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
63. Gymnothorax murena								
Speiseröhre	t.		+		0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	—
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+		0	0	0	0
64. Anguilla vulgaris								
Speiseröhre	t.	0	+		0	0	0	0
Magen		—	+	—	+	—	—	—
Leber		0	+	—	0	0	0	0
Milz		0	+	0	0	0	0	0
65. Galeus canis								
Speiseröhre	t.	+	+	?	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	+	—
Pankreas		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Leber		+	+	+	0	0	0	0
Milz		+	+	+	0	0	0	0
66. Scyllium canicula								
Speiseröhre	t.	0	0	0	0	0	0	0
Magen		0	—	0	—	?	0	0
Darm		+	+	?	+	—	0	0
Pylorusanhänge		0	0	0	—	—	0	0
Milz		0	+	0	0	0	0	0
67. Chrysophris aurata								
Speiseröhre	t.	+	+	?	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	+	+	—
Pylorusanhänge		+	+	?	—	—	—	0
Leber		+	+	—	0	0	0	0
68. Serranus scriba								
Speiseröhre	t.	—	+	0	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	+	+	—
Pylorusanhänge		+	+	+	+	+	—	—
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
69. Trachinus sp.								
Speiseröhre	t.	+	+	+	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	—
Darm		+	+	+	+	+	+	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine			Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		neutral	alkalisch	sauer				
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Milz		+	+	—	0	0	0	0
70. Cantharus orbicularis	t.							
Speiseröhre		+	+	—	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	—
Leber		+	+	—				
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Pylorusanhänge		+	+	—	—	—	—	?
71. Moena vulgaris	t.							
Speiseröhre		+	+	+	0	0	0	0
Magen		+	+	+	+	+	—	0
Darm		+	+	+	+	?	+	+
Leber		+	+	—	0	0	0	0
Pylorusanhänge		+	+	?	—	—	0	0
72. Squatina angelus	t.							
Magen		+	+	+	+	+	—	—
Pankreas		+	+	+	+	+	+	+
Darm		+	+	+	+	+	+	+
Leber		0	0	0	0	0	0	0
Milz		0	0	0	0	0	0	0
73. Gadus morrhua	t.							
Magen		0	+	+	+	+	+	+
Darm		+	+	+	+	+	—	—
74. Manteltiere (Salpa)	t.	?	?	+	?	?	?	?
VI. Weichtiere.								
75. Loligo vulgaris	t.							
Magen		+	+	+	+	+	0	0
Darm		+	+	+	+	+	0	0
Leberpankreas		+	+	+	+	+	0	0
Milz		?	?	+	?	?	0	0
76. Limax agrestis	pfl.							
Magen		+	+	+	+	—	0	0
Leberpankreas		+	+	—	?	0	0	0
Darm		+	+	+	+	—	0	0
77. Helix pisana	pfl.							
Darm		+	+	+	—	—	0	0
78. Xerophila sp.	pfl.	+	+	+	—	—	?	0
79. Chiton sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
80. Mya arenaria	t.	+	+	+	+	?	?	?
81. Mytilus edulis	t.	+	+	+	+	?	?	?
82. Aeolis sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
83. Doryopsis sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
84. Aryon rufus	t.	+	+	+	?	?	?	?
85. Patella sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
86. Littorina sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
87. Purpura sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
88. Fusus sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
89. Siccotypus sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
90. Octopus sp.	t.	+	+	+	+	?	?	?
91. Sepia officinalis	t.	+	+	+	+	?	+	?

VII. Insekten.

Die Gelatine wurde bei der Untersuchung der Insektensäfte entweder alkalisch oder mit Salz- resp. Milchsäure angesäuert. Die Gelatineproben

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

konnten mit Kopf, Brust und Abdomen der einzelnen Insekten gesondert angestellt werden, während die Prüfung der übrigen Eiweißkörper nur mit dem Brei aus dem ganzen Insektenkörper ausgeführt wurde.

Tierart	Nahrung	Gelatine									Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
		alkalisch			salzsauer			milchsauer						
		Kopf	Brust	Bauch	Kopf	Brust	Bauch	Kopf	Brust	Bauch				
92. Bubos bison	t. + pfl.	+	+	+	0	+	+				+	+	—	—
93. Ateuchus laticollis	„	+	+	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	?
94. Blaps mucronata	„	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	—	—
95. Percus sp. (?)	?	0	0	+							?	?	0	0
96. Pristonycus algerinus	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
97. Hyster bimaculatus	t. + pfl.	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0
98. Scaurus striatus	„	0	0	+							?	?	0	0
99. Licinus granulatus	?	0	+	+	0	0	+	0	0	+	—	—	0	0
100. Akis spinosa	t. + pfl.	+	+	+	+	+	+				+	+	+	0
101. Oryctes nasicornis	„	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0
102. Hyster major	„	+	+	+							+	—	0	0
103. Eropinota hirta	pfl.	0	0	+	0	0	+	0	0	+	—	—	0	0
104. Chrysomela varians	„	0	+	+							—	—	0	0
105. Ocypus olens	?	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	—	—
106. Carobus morbillosus	t.	+	+	+							+	+	—	0
107. Agabres calonotus	?	0	0	+							—	—	0	0
108. Brachycerus corrosus	?	0	+	+	0	+	+	0	0	+	—	—	0	0
109. Coccinella septempunctate	pfl.	+	+	+							—	—	0	0
110. Melolontha vulgaris	„	0	0	+	0	0	+	0	0	+	—	—	0	0
111. Acridium aegyptium	„	+	+	+	+	+	+				+	+	—	0
112. Gryllus campestris	„	0	+	+							+	—	0	0
113. Gryllotalpa vulgaris	t. + pfl.	0	+	+	0	0	0	0	0	0	+	—	0	0
114. Notonecta glauca	t.	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	—	—	0
115. Blatta orientalis	t. + pfl.	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	—
116. Ditiscus marginalis	t.	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	+
117. Hydrophilus piceus	t. + pfl.	+	+	+	+	+	+	—	—	—	+	+	—	0
118. Nepa cinerea	t.	0	+	+	0	0	+	0	0	+	+	—	—	0
119. Locusta viridis	t. + pfl.	+	+	+		+	+	0	0	+	+	—	0	0
120. Mantis religiosa	t.	0	+	+							+	—	0	0
121. Libellula depressa	t.	+	+	+	—	+	+	—	—	+	+	—	0	0
122. Torficula auricularia	t.	—	—	?	—	—	?	—	—	?	0	0	0	0
123. Eristalis tenax	?	+	+	+	—	—	+	—	—	—	+	+	0	0
124. Culex pipiens	t.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Puppe	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Larve	t.	0	+	+	0	+	+	0	0	+	?	?	0	0
Eier	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125. Gastrus equi	t.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126. Vespa crabro	t.	0	0	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
Puppe	—	0	0	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0
Larve	pfl.	0	+	+	0	0	+	0	0	+	?	?	0	0
127. Ephemera vulgata	t.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Larve	keine	0	+	+	0	+	+	0	+	+	—	?	0	0
128. Vanessa cordui	pfl.	0	0	?	0	0	?	0	0	?	0	0	0	0
129. Lucilia caesar	t. + pfl.	0	0	+	0	0	+	0	0	+	?	?	0	0
Puppe	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Larve	t.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0
Eier	—	0	0	?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130. Musca vomitoria	t.	0	0	+	0	0	+	0	0	+	?	?	0	0
Larve	t.						+			+	+	+	+	?

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine (alkalisch)	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
VIII. Arachniden.						
131. Scorpio europaeus	t.	+	+	+	—	0
132. Phalangides sp.	t.	+	+	?	?	?
133. Tegenaria sp.	t.	+	+	?	?	?
134. Epeira sp.	t.	+	+	?	?	?
135. Ixodes ricinus	Blut	0	0	0	0	0
IX. Tausendfüßer.						
136. Scolopendra forficulata	t.	+	+	+	—	0
X. Krustentiere.						
137. Onicus murarius	t,	+	+	—	—	0
138. Astacus fluviatilis	t. + pfl.	+	—	—	?	0
139. Homarus vulgaris	t.	+	+	?	?	?
140. Carcinus moenas	t.	+	+	?	?	?
141. Palinurus vulgaris	t.	+	+	?	?	?
142. Trifia sp.	t.	+	+	?	?	?
143. Pagurus sp.	t.	+	+	?	?	?
144. Squilla mantis	t.	+	+	?	?	?
145. Maya verrucosa	t.	+	+	?	?	?
146. Squinado sp.	t.	+	+	?	?	?
147. Nephrops norvegicus	t.	+	+	?	?	?
148. Trifia spinifrons	t.	+	+	?	?	?
149. Cancer sp.	t.	+	+	?	?	?
XI. Stachelhäuter.						
150. Holothuria tubulosa	t. + pfl.	0	0	0	0	0
151. Astropecten aurantiacus	t.	0	0	0	0	0
XII. Würmer.						
152. Taenia solium	t. + pfl.	0	0	0	0	0
153. Taenia mediocanellata	dgl.	0	0	0	0	0
154. „ exilis	„	—		0	0	0
155. Ascaris lumbricoides	„	0	0	0	0	0
156. „ vituli	„	0	0	0	0	0
157. Erakis infecta	„	—	0	0	0	0
158. Eustrongylus gigas	„	0	0	0	0	0
159. Gordius aquaticus	?	0	0	0	0	0
160. Hormogaster Redii	t. + pfl.	+	0	0	0	0
161. Nereis sp.	t.	+	—	?	?	?
162. Spirographis sp.	t.	+	—	?	?	?
163. Arenicola sp.	t.	+	—	?	?	?
164. Aphrodite sp.	t.	+	—	?	?	?
165. Hirudo officinalis	t.	?	—	?	?	?
166. Haemopis sp.	t.	+	—	?	?	?
XIII. Schwämme.						
167. Suberites sp.	t.	+	+?	?	?	?
168. Hyrcinia sp.	t.	+	+?	?	?	?
169. Taedania sp.	t.	+	+?	?	?	?
170. Sykon sp.	t.	+	+?	?	?	?
171. Chondrosia sp.	t.	+	+?	?	?	?
172. Geodia sp.	t.	+	+?	?	?	?
173. Reniera sp.	t.	+	+?	?	?	?
XIV. Cölenteraten.						
174. Actinia sp.	t.	+	+	?	?	?
175. Hydra sp.	t.	+	+	?	?	?
176. Medusa sp.	t.	+	+	?	?	?
177. Siphonophora sp.	t.	+	+	?	?	?
178. Rhizostoma sp.	t.	+	+	?	?	?

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tierart	Nahrung	Gelatine (alkalisch)	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
XV. Protozoen.						
179—181. Mycetozoen[1])	t. + pfl.	+	+	?	?	?
182. Amoeba sp.	dgl.	+	+?	+?	+?	+?
183. Actinosphaerium sp.	„	+	?	?	?	?
184. Pelomyza sp.	„	+	?	?	?	?
185. Euplotes sp.	„	+	?	?	?	?
186. Nocticula sp.	„	+	?	?	?	?
187. Stylonychia sp.	„	+	?	?	?	?
188. Carchesium sp.	„	+	?	?	?	?
189. Paramaecium sp.	„	+	?	?	?	?

A. Hauptergebnisse.

1) Unter 410, aus 189 Tierarten (8 Säugetieren, 39 Vögeln, 5 Reptilien, 3 Amphibien, 18 Fischen, 1 Manteltier, 17 Weichtieren, 39 Kerfen, 5 Spinntieren, 1 Tausendfuß, 13 Krustentieren, 2 Stachelhäutern, 15 Würmern, 7 Schwämmen, 5 Cölenteraten, 14 Protozoen) gewonnenen Organsäften hatte kein einziger albumolytisches Vermögen in Abwesenheit der sero-, fibrino-, kaseino-, glutinolytischen Wirkung.

2) Serolytische Flüssigkeiten besaßen auch fibrino-, kaseino- und glutinolytische Eigenschaften.

3) Alle mit kaseino- und fibrinolytischer Fähigkeit versehenen Säfte konnten Gelatine verflüssigen.

4) Auf Gelatine unwirksame Säfte waren auch auf Fibrin, Kasein, Blutserum und Eiweiß unwirksam.

5) Im ganzen Tierreiche kommen keine albumo- oder serolytischen Enzyme vor, welche auf Kasein, Fibrin und Gelatine unwirksam wären. Ebenfalls besitzen kaseino- und fibrinolytische Enzyme auch glutinolytische Fähigkeit.

Im Gegenteil, glutinolytische Enzyme haben sehr oft keine Wirkung auf Fibrin und Kasein, resp. Fibrin und Kasein lösende Proteasen können Blutserum und Eiweiß nicht angreifen. Es kommt dabei meistens auf die aktuelle Wirksamkeit und Konzentration des Präparates an, wie später (Kap. XVI) gezeigt werden soll.

Sollte die vielfältige Wirkung mancher Organsäfte von ebenso vielen selbständigen Enzymen abhängen, so dürfte man nur Eiweiß oder Serum angreifenden Verdauungssäften begegnen oder Fibrin und Kasein, aber keine Gelatine verflüssigende Ektoproteasen finden, was in der Tat niemals beobachtet werden konnte.

In der folgenden Tabelle habe ich das gemeinschaftliche Auftreten der einzelnen Wirkungen bei einem und demselben Verdauungssaft in Prozenten ausgedrückt. Diese Zahlen sind hauptsächlich mit den Ergebnissen der Versuche mit Wirbeltierorganen gewonnen.

Der	albumolytische	Saft	besaß	glutinolytische	Eigenschaften	in	100	Proz.	Fällen
„	„	„	„	serolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	fibrinolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	kaseinolytische	„	„	100	„	„
„	serolytische	„	„	glutinolytische	„	„	100	„	„

1) Aethalium septicum, Chondrioderma difforme, Didymium serpula.

2) Ausgenommen einige peptische Enzyme, welche bei Gegenwart von Salzsäure ein eigentümliches Verhalten gegenüber Gelatine aufweisen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der	albumolytische	Saft	besaß	glutinolytische	Eigenschaften	in	100	Proz.	Fällen
„	serolytische	„	„	fibrinolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	kaseinolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	albumolytische	„	„	60	„	„
„	kaseinolytische	„	„	glutinolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	fibrinolytische	„	„	90,4	„	„
„	„	„	„	serolytische	„	„	80	„	„
„	„	„	„	albumolytische	„	„	44	„	„
„	fibrinolytische	„	„	glutinolytische	„	„	100	„	„
„	„	„	„	serolytische	„	„	51	„	„
„	„	„	„	kaseinolytische	„	„	50	„	„
„	„	„	„	albumolytische	„	„	41	„	„
„	glutinolytische	„	„	fibrinolytische	„	„	37	„	„
„	„	„	„	kaseinolytische	„	„	61,7	„	„
„	„	„	„	serolytische	„	„	60	„	„
„	„	„	„	albumolytische	„	„	64	„	„

B. Nebenergebnisse.

1) Die Schleimhaut der Speiseröhre war auf Gelatine bei allen Säugetieren unwirksam, bei Vögeln (Strix flammea, Carduelis elegans, Fringilla coelebes, Cannabina linota, Merula vulgaris, Botalis griseola, Rubecula sylvestris, Pratincola rubicola) und bei Fischen (unter Ausnahme von Scyllium canicula [?]) wirksam; auf Fibrin und Kasein war sie unwirksam oder vielleicht nur bei Carduelis elegans und Rubecula sylvestris wirksam; auf Blutserum hatte sie nur eine sehr schwache Wirkung, und zwar nur in einem Falle, bei Rubecula sylvestris; auf Eiweiß hatte sie bei allen Tieren keine Wirkung.

2) Der Magensaft aller 74 Wirbeltierarten verflüssigte Gelatine bei saurer ebenso leicht wie bei alkalischer Reaktion. Auf Fibrin und Kasein war der Magensaft folgender Säugetiere und Vögel wirksam: Canis familiaris, Lepus cuniculus, Mus decumanus, Mus musculus, Falcus tinunculus, Passer domesticus, Chloris hortensis, Carduelis elegans, Fringilla coelebes, Cannabina linota, Merops apiaster, Sturnus vulgaris, Turdus merula, Botalis griseola, Rubecula sylvestris, Carruca atricapilla, Pyrophthalma melanocephala, Pratincola rubicula, Charadrius auratus, Philomachus pugnax und aller Fische, außer Serranus (?) und Scyllium canicula. Blutserum wurde vom Magensaft folgender Arten: Canis familiaris, Mus decumanus, Mus musculus, Fringilla coelebes, Cannabina linota, Merops apiaster, Turdus merula, Botalis griseola, Pyrophthalma melanocephala, Pratincola rubicula, Philomachus pugnax und aller Fische, außer Serranus (?) und Scyllium canicula, aufgelöst. Eiweiß wurde von keinem Magensaft angegriffen [1]).

3) Der Pankreasauszug aller 74 Wirbeltiere löste Gelatine ebenso leicht wie Fibrin und Kasein auf; bei 22 Arten war er auf Serum, bei 6 Arten (Mus decumanus, Botalis griseola, Solea vulgaris, Squatina angelus, Serranus, Gadus morrhua) auch auf Eiweiß wirksam.

4) Der Darmsaft von 32 unter 74 Wirbeltieren war auf Serum, bei 21 Arten auch auf Eiweiß wirksam.

---

1) In vivo ändert sich die Sachlage; schon die gewöhnliche Nahrungsweise zeigt, daß einige Säfte, die in vitro keine Wirkung auf bestimmte Proteinstoffe haben, intra vitam äußerst wirksam sein müssen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5) Die Pylorusanhänge der Fische waren alle auf Gelatine, fast alle auf Fibrin und Kasein wirksam; Eiweiß konnten sie nicht angreifen.

6) Die Proteasen der untersuchten wirbellosen Tiere verflüssigten alle die Gelatine; unter Ausnahme folgender Blutsaugerarten und hungernder Entwickelungsstadien: Culex pipiens (Imago und Puppe), Gastrus equi, Ephemera vulgata, Vanessa cardui (Imago und Puppe), Ixodes ricinus, Holothuria tubulosa, Astropecten aurantiacus; unter den Würmern verflüssigten Gelatine Taenia erakis, inflexa, Hormogaster Redii.

Kräftigere Proteasen hatten Blaps mucronata, Percus, Ditiscus marginalis, Hydrophilus piceus, Lucilia caesar (Larve); am schwächsten waren die proteolytischen Enzyme von Bubos bison, Scaurus striatus, Melolontha vulgaris, Notonecta glauca, Vespa crabro (Imago und Puppe), Lucilia caesar (Imago), Musca vomitoria.

Der Darmteil der Verdauungsröhre war bei allen Gliederfüßern am wirksamsten, schwächer wirkte der Brustteil, am schwächsten der Kopfteil (Speicheldrüsen usw.). Der Kopf wirkte nur bei 11 Arten: Blaps mucronata, Scaurus striatus, Licinus granulatus, Europinota hirta, Chrysomela varians, Agabres calonotus, Melolontha vulgaris, Gryllus campestris, Gryllotalpa vulgaris, Notonecta glauca, Nepa cinerea; bei Blutsaugern und hungernden Stadien (Ephemera, Puppen) war er unwirksam. Bei Arten, deren Darm starke proteolytische Eigenschaften besaß, war auch der Kopfteil recht wirksam.

7) Der Lebersaft löste nur Gelatine, und zwar bei folgenden 22 Arten auf: Canis familiaris, Mus decumanus, Alauda arvensis, Passer domesticus, Curuca atricapilla, Philolimnos gallinula, Columba livia, Serinus hortulans, Larus marinus, Philomachus pugnax, Oblata melanura, Serranus (?), Conger vulgaris, Thycis mediterraneus, Muraena, Anguilla gymnothorax, Galeus canis, Serranus scriba, Trachynus, Cantharus orbicularis, Moena vulgaris, Limax agrestis; unwirksam war er bei Gallus domesticus, Cannabina linota, Gongylus ocellatus, Dentex vulgaris, Solea vulgaris, Squatina angelus.

8) Der Milzsaft löste ebenfalls nur Gelatine auf, und zwar bei Mus, Gallus, Columba, Alauda, Strix, Passer, Chloris, Fringilla, Philolimnos, Carduelis, Pyrophthalma, Larus, Dentex, Oblata, Serranus, Conger, Thycis, Muraena, Anguilla, Solea, Galeus, Serranus scriba, Trachynus; keine Wirkung hatte er bei Squatina angelus.

9) Nach abnehmender Wirksamkeit der Verdauungssäfte kann man die Tierklassen in folgende Reihe ordnen: 1) Vögel und Fische, 2) Säugetiere, 3) Gliederfüßer (worunter die Spinntiere die stärksten Wirkungen entfalten), 4) Reptilien, 5) Mollusken, 6) Krustentiere, 7) Stachelhäuter, 8) Schwämme, Protozoen und parasitische Würmer.

Am stärksten waren die Proteasen bei fleischfressenden und gemischte Nahrung aufnehmenden, schwächer bei krautfressenden Tieren, am schwächsten bei Blutsäugern und hungernden Insektenstadien.

Es fehlte aber auch nicht an Ausnahmen, denn die Proteasen folgender krautfressender Arten waren auch auf tierische Proteïnstoffe sehr wirksam: Meerschweinchen, Kaninchen, Chloris horten-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sis, grünem Girlitz, Carduelis elegans, Fink, Cannabina linota, Philolimnos gallinula, Gallinago gallinula, Fulica atra, Anas boschas, Hydrophilus piceus, Coccinella septempunctata, Acridium aegyptium, Gryllus campestris, Locusta viridis. Wir werden später sehen, daß von einem zweckmäßigen Auftreten eines bestimmten Enzymes oft keine Rede sein kann.

10) Gelatine schneller verflüssigende Enzyme waren auch auf die übrigen Eiweißstoffe wirksamer, Gelatine langsam auflösende Organsäfte konnten höhere Eiweißkörper überhaupt nicht angreifen.

III. Verbreitung der proteolytischen Enzyme im Pflanzenreiche.

Erste Versuchsreihe.

Versuchsmethode. 100 g der Pflanzenorgane wurden nach sorgfältigem Zerreiben mit 100 ccm 1-proz. Phenols gemischt. Nach 5-stündigem Verweilen bei 30° C filtrierte man und setzte einer Hälfte des Filtrates 2,5 Proz. Zimmtöl, der anderen Hälfte 1 Proz. Oxalsäure hinzu; die Wirkung beider Präparate wurde auf Gelatine, Fibrin, Kasein, Serum und Eiweiß in derselben Weise wie mit den Tiersäften geprüft. Wir fanden, daß: Cycas revoluta (ganze Pflanze), Pinus halepensis (Blätter), Callitris quadrivalvis (ganze Pflanze), Agapanthus umbellatus, Allium sativum (Zwiebeln), Allium porrum (Zwiebeln), Clivia miniata (Wurzeln), Morus alba (Blätter), Phytolacca dioica (ganze Pflanze), Vicia sativa (ganze Pflanze), Asclepias curassavica (id.), Euphorbia Schimperi (Milchsaft, Pflanze), E. caput medusae (id. id.), Opuntia sp. (Sprosse), Convolvulus sylvaticus, Campanula Trachelium (ganze Pflanze), Mandevillea suaveolens (id.), Orobanche speciosa (Fruchtstand), Cucurbita maxima (Zweige) keine Wirkung hatten; nur bei folgenden Arten wurden schwache Ektoproteasen beobachtet, welche aber nicht imstande waren, Serum und Eiweiß anzugreifen:

Pflanze	Organ	Gelatine		Fibrin		Kasein	
		Zimmtöl mm	Oxalsäure mm	Zimmtöl	Oxalsäure	Zimmtöl	Oxalsäure
Yucca gloriosa	Blätter	6—7	6—7	0	0	0	0
Agave americana	„	16	21—22	0	0	0	0
„ Beaucarnei	„	22—24	20—25	0	0	0	0
Ficus carica	Milchsaft	4	10	+	+	0	0
Broussonetia papyrifera	Blätter	—	—	0	0	0	0
Ricinus communis	ganze Pfl.	0	6—8	0	0	0	0
Euphorbia altissima	Milchsaft	2—4	5	0	+	+	+
„ pubescens	„	3*—11**	0	0	+	0	+
„ globosa	„	5*—6**	0	0	+	0	+
Anagallis arvensis	ganze Pfl.	7	7	0	0	0	0
Cucurbita maxima	Wurzeln	5½—6* / 7—8**	0	0	0	0	0

* 2 Proz. Lavandaöl; ** 1 Proz. Nelkenöl anstatt des Zimmtöles.

Zweite Versuchsreihe.

Aus Versuchen früherer Forscher (Ellenberger, Hofmeister, Mzoczkowski, Tommasoli und Dacomo, Vines) und eigenen, teils in Gemeinschaft mit Buscalioni schon vor Jahren, teils neu ausgeführten Untersuchungen habe ich folgende Angaben zusammengestellt (s. Tabelle p. 449).

Ergebnisse. Unter 62 Pflanzen besaßen 41 ein gelatineverflüssigendes Enzym; kräftig war es bei Yucca, Agave (mexicana und Beaucarnei), Ficus, Euphorbia (altissima, pubescens, globosa), Anagallis, Cucurbita (maxima), Lagenaria, Pircunia, Phytolacca (abessinica, dioica), Amorphophallus, Tamus, Cycas, Dioscorea.

Nur der Milchsaft von Ficus carica und der Euphorbia-Arten konnte Fibrin ziemlich schnell angreifen; bei anderen 30 Arten war die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pflanzenteil	Gelatine-verflüssigung	Fibrin-auflösung	Tryptophanbildung bei der Fibrinverdauung
A. Samen und Früchte.			
Avena sativa	+	—	+
Cannabis sativa	+	—	+
Corylus avellana	+	—	+
Triticum sativum	+	—	+
Hordeum sativum	+	—	+
Lagenaria vulgaris	+	+	+
Linum usitatissimum	+	+	+
Lupinus hirsutus	+	—	+
Phaseolus multiflorus	+	—	+
„ vulgaris	+	—	+
Pircunia dioica	+	+	+
Pisum sativum	+	—	+
Ricinus communis	+	—	+
Secale cereale	+	—	+
Sinapis alba	+	—	+
Vicia faba	+	—	+
„ sativa	+	—	+
Zea mays	+	— ?	+
B. Blätter und Zweige.			
Ananas sativa	+	—	+
Asparagus officinalis	+	—	+
Beta vulgaris var. sacchar.	+	—	+
Broussonetia papyrifera	+	+	+
Cucurbita pepo	+	—	+
Hyacinthus orientalis	+	—	+
Phytolacca abessinica	+	—	+
„ dioica	+	+	
C. Wurzeln und Knollen			+
Amorphophallus rivieri	+	+	+
Aspidistra elatior	+	+	+
Tamus communis	+	+	+
Cycas revoluta	+	+	+
Dioscorea bulbifera	+	+	+

Fibrinauflösung schwach oder unsicher; die Tryptophanreaktion gelang recht häufig, obwohl sie meistens schwach ausfiel.

In keinem Falle waren fibrinolytische und kaseinolytische Pflanzensäfte auf Gelatine unwirksam; darum mißlang der Nachweis eines einwertigen proteolytischen Enzymes auch bei Pflanzen.

IV. Verbreitung der proteolytischen Enzyme bei Mikroben.

A. Reinkulturen.

Versuchsmethode. Reagensgläser wurden mit 10 ccm zur Hälfte verdünnter Fleischbrühe, Fibrinflocken resp. Würfelchen von Kasein, Serum und geronnenem Eiweiß beschickt, sterilisiert und mit bekannten Schizo-, Blasto- und Hyphomyceten geimpft. Jede Probe wurde wenigstens 5mal wiederholt.

Nach 10-tägigem Aufenthalt bei 37° C wurden die Ergebnisse verzeichnet; sodann das glutinolytische Vermögen der abfiltrierten Kulturflüssigkeit nach der üblichen Gelatineröhrchenmethode geprüft. Nach weiteren 10 Tagen wurde der Versuch abgeschlossen. Diese einfache Methode gestattete, etwa 1250 Versuche auszuführen, was mit einer chemischen Methode, etwa mit der Eiweißstickstoffbestimmung, unmöglich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroorganismen	Gelatine	Fibrin	Kasein	Blutserum	Eiweiß
1. Micrococcus candicans	0	0	0	0	0
2. Staphylococcus pyogenes albus	+5	0	0	0	0
3. Staphylococcus pyogenes aureus	+5	0	0	0	0
4. Micrococcus cereus flavus	—5	0	0	0	0
5. Streptococcus pyogenes	0	0	0	0	0
6. Tetragenus citreus	—10	—1	+1	0	0
7. „ septicus	—9	—1	0	0	0
8. Sarcina aurantiaca	+5	—4, +1	—1	0	0
9. „ lutea	—3, +4	+1, —1	—1	0	—1
10. „ rosea	—2, +4	0	0	0	0
11. Bacillus typhi	0	0	0	0	0
12. „ coli	0	0	0	0	0
13. „ „ dysentericum Celli	0	0	0	0	0
14. Bacillus cavicida	0	0	0	0	0
15. „ Friedländeri	0	0	0	0	0
16. „ glischobacter	0	0	0	0	0
17. „ icteroides	0	0	0	0	0
18. „ muripestifer	0	0	0	0	0
19. Bacterium prodigiosum	+10	+6	+4	+5	0
20. „ pyocyaneum	+10	+7	+6	+6	+3
21. „ fluorescens liquefaciens	+2				
22. Bacterium syncyaneum	0	0	0	0	0
23. „ rubrum	0	0	0	0	0
24. „ phosphoreum	0	0	0	0	0
25. „ acidi lactici	0	0	0	0	0
26. „ suisepticum	0	0	0	0	0
27. „ suipestifer	0	0	0	0	0
28. „ cholerae gallinarum	0	0	0	0	0
29. Bacterium ozenae	0	0	0	0	0
30. Bacillus anthracis	+5	+2	+2		0
31. „ mycoides	+5	—2	—1?		0
32. „ subtilis	+5	0	0	0	0
33. „ pseudodiphthericus	0	0	0	0	0
34. „ alliaceus	0	0	0	0	0
35. „ mesentericus vulgatus	+5	—1	+1	0	0
36. Bacillus tetani	+5	+5	—1, +4	—4, +1	+1
37. „ anthracis symptomatici	+5	+4, —2	+4	—2, +3	+2
38. Bacillus oedematis maligni	+5	+4	—2, +2	0	0
39. Vibrio cholerae asiaticae	+5	+5	—1, +3	+4	+1
40. „ Finkler Prior	+5	+5	—1, +4	—2, +3	0
41. „ massauensis	+5	—1, +4	—1, +4	—2, +3	—1
42. „ saprophiles	0	0	0	0	0
43. „ tyrogenes	+5	+4	—2, +3	—3, +2	+1
44. „ Metschnikoffii	+5	—2, +3	—3, +2	—5	0
45. „ danubicus	+5	—3	—4	—2	0
46. Streptothrix alba	+5	—3, +1	—3, +1	?	0
47. „ Eppingeri	0	0	0	0	0
48. „ carnea	0	0	0	0	0
49. Cladothrix dichotoma	—4	0	0	0	0
50. Bacillus diphtheriae	0	0	0	0	0
51. Saccharomyces albus	0	0	0	0	0
52. „ roseus	0	0	0	0	0
53. „ flavus	0	0	0	0	0
54. Oidium lactis	?	0	0	0	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gewesen wäre. Außerdem waren eventuelle Versuchsfehler durch die überaus große Probenanzahl möglichst ausgeglichen.

In der Tabelle auf p. 450 habe ich nur die Anzahl positiv gelungener Proben angegeben, mit + oder — eine starke resp. schwache Wirkung gedeutet.

3) Eiweißlösende Ektoprotease wurde nur bei B. pyocyaneum und Rauschbrandbacillus (schwach) getroffen. Die kräftigste Protease scheint bei B. pyocyaneum vorzukommen; allerdings haben wir in faulenden Flüssigkeiten, im Boden usw. noch kräftigere Mikrobenenzyme aufgefunden, wie bald gezeigt werden soll.

4) Die einzelnen proteolytischen Fähigkeiten scheinen miteinander zusammenzuhängen, denn das Gelatine am schnellsten verflüssigende Enzym ist auch auf die übrigen vier Eiweißkörper wirksamer und umgekehrt.

B. Reinkulturen von Darmbakterien.

Ueber das Vorkommen von albumo- und kaseinolytischen, aber auf Gelatine unwirksamen Darmbakterien gibt eine Arbeit von Dr. Distaso[1]) Aufschluß, dessen Angaben ich für folgende Tabelle verwertet habe:

Mikroorganismen	Gelatine	Kasein	Eiweiß
1. B. putrificus filamentosus	+	+	— (aufgehellt)
2. B. sporogenes zoogloicus	+	+	+
3. B. sporogenes saccharolyticus	++	++	—
4. B. sporogenes regularis	+	—	—
5. B. multiformis	+	—	+
6. B. tenuis spatuliformis	+	—+	—
7. Staphylococcus liquefaciens aurantiacus	+	—+	——
8. Coccobacillus liquefaciens	+	—	——
9. Bacillus rigidus	+	—	——

Unter 9 Darmbakterien zeigt keine einzige albumolytisches Vermögen ohne Kasein aufzulösen, oder albumo- und kaseinolytische Eigenschaften in Abwesenheit des glutinolytischen Enzymes.

C. Rohgemische von Boden-, Wasser- und Luftmikroben.

Nachdem die proteinlösenden Tätigkeiten aller in unserer Sammlung gezüchteten Mikroorganismen durchgemustert worden waren, ging ich zur Untersuchung von natürlichen Mikrofloren, besonders von faulenden Flüssigkeiten über, welche ein viel stärkeres sero- und albumolytisches Vermögen aufwiesen als die einzelnen Fäulnisbakterien in Reinkultur. Auf diese wichtige Tatsache werden wir übrigens später zurückzukommen haben.

Versuchsmethode. Wie in der vorstehenden Versuchsreihe beschickte Kulturröhrchen wurden mit allerlei faulenden Flüssigkeiten, stark beschmutzten oder frisch gedüngten Erden usw. beimpft. Nach 10-tägigem Brüten bei 37° C wurden die Resultate verzeichnet und die abfiltrierte Kulturflüssigkeit auf Gelatine bei 20° C geprüft. Nach weiteren 10 Tagen wurde die Senkung des Gelatineniveaus gemessen. Im ganzen wurden 23 Mikrobengemische verwandt, für jedes Gemisch wurden alle Proben wenigstens 5mal wiederholt. In der Tabelle ist auch die Höhe der verflüssigten Gelatineschicht in Millimeter angegeben.

1) Distaso, A., Sur les microbes proteolytiques de la flore intestinale. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 59. 1911. p. 97.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gemisch	Gelatine	Fibrin	Kasein	Blutserum	Eiweiß
No. 1	20, 15, 9, 9	+ + + +	+ + + 0	+ ? ? 0	+ 0 0 0
2	0, 8, 15, 21	0 + + +	0 0 + +	0 0 — +	0 0 0 +
3	6, 9, 14, 7	+ + — +	0 + + 0	0 0 ? 0	0 0 + 0
4	0, 0, 8, 23	0 0 0 +	0 0 0 +	0 0 0 +	0 0 0 +
5	0, 10, 24, 14	0 + + +	0 — + +	0 0 + 0	0 0 + 0
6	19, 13, 0, 12	+ + 0 +	+ + 0 0	+ 0 0 0	+ 0 0 0
7	6, 12, 13, 6	0 + + 0	0 + — —	0 0 — 0	0 0 0 0
8	18, 10, 0, 10	+ + 0 +	+ + 0 +	+ ? 0 0	+ 0 0 0
9	0, 11, 10, 8	0 + 0 +	0 + + +	0 ? 0 0	0 0 0 0
10	8, 9, 21, 9	+ — + +	0 — + 0	0 0 + ?	0 0 + +
11	7, 9, 14, 6	0 + + 0	0 + + +	0 ? 0 0	0 0 0 0
12	6, 14, 19, 10	0 + + +	0 + + +	0 — + 0	0 0 + 0
13	21, 22, 22, 19	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
14	5, 0, 22, 16	0 0 + +	+ 0 + 0	0 0 + ?	0 0 + +
15	9, 23, 19, 14	0 + + +	+ + + 0	0 + + +	0 + + +
16	12, 9, 15, 20	+ + + +	+ + + +	0 0 + +	0 0 ? +
17	19, 18, 25, 19	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + —
18	22, 19, 24, 18	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + —
19	13, 12, 17, 17	+ + — 0	+ + + +	— 0 — +	— 0 — 0
20	10, 9, 9, 5	+ 0 0 +	+ + + 0	0 0 0 0	0 0 0 0
21	17, 21, 19, 16	+ + + 0	— + + +	+ + + —	+ + + 0
22	8, 24, 26, 6	+ + + +	+ + + 0	+ + + 0	+ + — 0
23	8, 7, 18, 7	0 0 + —	+ + + 0	0 0 + 0	0 0 + —

D. Isolierte Fäulnisbakterien.

Zu diesem Zweck isolierte ich so viel Boden- und Faulwasserbakterien als es möglich war. Mit diesen Organismen wurden in ganz ähnlicher Weise wie oben beschickte Kulturröhrchen geimpft.

Bakterie	Gelatine	Fibrin	Kasein	Blutserum	Eiweiß
No. 1	+ +	0	0	0	0
2	+ +	0	0	0	0
3	+ +	+	+	+	+
4	0 0	0	0	0	0
5	+ +	—	—	0	0
6	+ +	— —	+	0	0
7	— —	0	0	0	0
8	0 0	0	0	0	0
9	0 0	0	0	0	0
10	+ +	+	+	0	0
11	— —	0	0	0	0
12	0 0	0	0	0	0
13	— —	0	0	0	0
14	— —	0	0	0	0
15	+ —	0	0	0	0
16	+ +	+	+	+	+
17	+ +	0	+	0	0
18	0 0	0	0	0	0
19	0 0	0	0	0	0
20	0 0	0	0	0	0
21	+ +	0	—	0	0
22	+ +	+	+	+ —	+
23	— —	0	0	0	0
24	— +	0	0	0	0
25	+ —	0	0	0	0
26	0 0	0	0	0	0
27	+ +	0	— —	0	0

Ergebnisse. 1) Unter den vielen Mikrobengemischen löste kein einziges Eiweiß, resp. Serum, Kasein oder Fibrin ohne Gelatine anzugreifen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2) Kein Gemisch verdaute Eiweiß oder Serum ohne Kasein und Fibrin aufzulösen.

3) Alle auf Gelatine unwirksamen Gemische vermochten weder Eiweiß noch die übrigen Eiweißkörper aufzulösen.

Mikroorganismen	Gelatine	Fibrin	Kasein	Blutserum	Eiweiß
55. Penicillium brevicaule	—3	0	0	0	0
56. „ toxicum	?				
57. „ glaucum	+5	—4, ?	—3, ?	—1	0
58. Aspergillus niger	+5	—4, +2	+1, —4	+1, —1	0
59. „ fumigatus	+5	—5	—5	—2	0
60. „ flavus	?	0	0	0	0
61. „ candidus	—4, ?	0	0	0	0
62. „ glaucus	?	0	0	0	0
63. Mucor mucedo	?	0	0	0	0
64. Monilia fructigena	?	0	0	0	0
65. Botrytis bassiana	+5	+4, —1	+4, —1	—3, +2	—1
66. Trichothecium roseum	?	0	0	0	0
67. Oospora nicotianae	?	0	0	0	0
68. Sterigmatocytis alba	+6	—2, +3	—3, +2	—2	—1
69. Mucor rouxii	—5	0	0	0	0
70. Botrytis fragariae	—5	0	0	0	0
71. „ cinerea	—5	0	0	0	0
72. Aspergillus oryzae	—5	0	0	0	0
73. Monilia candida	—5	0	0	0	0

A. Hauptergebnisse.

1) Keine Kulturflüssigkeit, d. h. keine Ektoprotease der 73 geprüften Mikroorganismen besaß albumo- oder serolytisches Vermögen, ohne gleichzeitig auf Kasein, Fibrin und Gelatine einzuwirken.

2) Bei Gegenwart des kaseino- und fibrinolytischen Enzymes war stets auch Glutinase vorhanden.

3) Alle des glutinolytischen Enzyms entbehrenden Mikroben besaßen auch kein fibrino-, kaseino-, sero- und albumolytisches Vermögen.

4) Die zahlreichen mit Mikroben ausgeführten Versuche zeigen nochmals, daß das albumo-, sero-, kaseino-, fibrino- und glutinolytische Vermögen einem und demselben Enzyme anhaftet.

B. Nebenergebnisse.

1) Von allen untersuchten Mikroorganismen entfalten fibrino- und kaseinolytische Wirkung nur folgende: Sarcina aurantiaca, lutea, B. prodigiosum, pyocyaneum, anthracis, tetani, Rauschbrand, oedematis maligni, alle Vibrionen (außer V. saprophiles), Aspergillus niger, fumigatus, Botrytis cinerea, Sterigmatocystis alba.

2) Serolytische Wirkung wurde nur bei B. prodigiosum, pyocyaneum, tetani, Rauschbrand, allen Vibrionen (außer V. saprophiles) beobachtet [1]).

4) Die auf Fibrin und Kasein unwirksamen Gemische waren auch für Serum und Eiweiß wirkungslos.

5) Damit wird unsere Folgerung, das albumo-, resp. das sero-, fibrino-, kaseino- und glutinolytischen Vermögen seien keine selbständige Enzyme, wohl aber Eigenschaften einer und derselben Protease, weiter erhärtet.

1) Je nach den Versuchsbedingungen können die Resultate abweichen; es handelt sich oft um stärkere Konzentration oder größere Wirksamkeit des jeweiligen Präparates. So blieben Serumwürfel in den Bouillonkulturen von B. mesentericus und subtilis unangegriffen, während dieselben Organismen bei Strichkultur das Blutserum verflüssigen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

6) Dieselben Resultate wurden mit Reinkulturen der in den angewandten Faulgemischen auftretenden Mikroorganismen erhalten.

7) Fäulnisgemische sind auf Eiweiß, Serum usw. viel wirksamer als die einzelnen daraus reingezüchteten Fäulnisbakterien.

V. Verbreitung der proteolytischen Fähigkeiten in autolysierten Preßsäften.

Kommt bei in Autolyse begriffenen tierischen Organen albumo-, kaseino-, fibrinolytisches Vermögen in Abwesenheit von gelatineverflüssigendem Enzym oder albumo- und serolytisches ohne fibrino- und kaseinolytisches Vermögen vor?

In der Literatur sind nur einige Angaben zu finden, welche zugunsten einer Spezifizität der genannten Vermögen nicht sprechen:

1) Milzbrei ist auf Eiweiß, Serum (Cathcart), aber auch auf Fibrin (Hedin) und Gelatine (Fermi) wirksam;

2) Leberbrei greift Eiweiß und Gelatine an (Arnheim);

3) Placentaenzym löst Blutserum ebenso leicht wie Fibrin auf.

Zur weiteren Aufhellung dieser Frage habe ich folgende Untersuchung angestellt:

Versuchsmethode. 10 g verschiedener, mit 150 ccm 1-proz. Phenols zerriebener Organe von Kaninchen und Ratten wurde bei 37° C 20—30 Tage aufbewahrt. Darauf wurden folgende Proben mit den ausgepreßten oder abfiltrierten Säften angestellt:

a) Auf 1 ccm Karbolgelatine wurde im Reagenzglase 0,5 ccm des Saftes gegossen und bei 20° C aufbewahrt;

b) in 10 ccm des Saftes wurden im Reagensglase Fibrinflocken, Kasein-, Serum- und Eiweißwürfelchen zusammengetan und bei 37° C aufbewahrt.

Nach 5 Tagen wurde die Gelatineverflüssigung gemessen und die Auflösung der einzelnen Eiweißkörper beobachtet. Mit einiger Uebung gelingt es leicht, die Serum- von den Eiweiß- oder Kaseinwürfeln zu unterscheiden.

Proteolytische Wirkungen wurden aber nur im Pankreas- und Milzsaft beobachtet:

		Kaninchen					Ratte				
		Gelatine	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß	Gelatine	Fibrin	Kasein	Serum	Eiweiß
Pankreas (Kontrolle)	I. Versuch	10	+	+	—	—	11	—	—	0	0
	II. „	11	+	—	—	—	7	—	—	—	0
	III. „	10	—	—	—	—	10	—	—	0	0
Milz	I. Versuch	5	0	0	0	0	7	?	?	0	0
	II. „	7	?	?	0	0	3	0	0	0	0
	III. „	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0

Autolytischer Saft aus Leber, Nieren, Lungen, Herzen, Gehirne, Hoden und Muskeln hatte überhaupt keine Wirkung auf die versuchten Eiweißkörper.

Schlußfolgerung. Auch bei Anwendung von in Autolyse begriffenen Säften aus tierischen Organen konnte die Existenz eines die höheren Eiweißstoffe (Eiweiß, Serumeiweiß, Kasein, Fibrin) angreifenden Enzyms in Abwesenheit des gelatineverflüssigenden Vermögens nicht nachgewiesen werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

The Pathogenicity of Johne's Bacillus compared with that of other acid-fast Bacilli for some of the Laboratory Animals.

By

C. C. Twort, M. B., Ch. B., "Beit Memorial Fellow". and **T. Craig,** M. R. C. V. S., D. V. H., Veterinary Surgeon to the Brown Institution, University of London.

Up to the present time the only animals found to suffer naturally from Johne's disease are cattle, sheep, and deer. The first case of the disease recorded was that described by Johne and Frothingham (1) in a cow, but these investigators considered the condition to be due to a modified form of one of the varieties of tubercle bacilli, probably the avian type. Vukovic (9) and Stockman (2) reported cases in sheep, and Mc Fadyean (3) found a similar condition in a deer. Many authors have succeeded in producing the disease experimentally in bovines; B. Bang (4), Miessner and Trapp (5) etc. with infected gut, and Twort and Ingram (6), and Holth (7) with pure cultures of Johne's bacillus, while quite recently goats have been successfully inoculated by Twort and Ingram (8). Numerous attempts have been made to infect the ordinary laboratory animals by inoculating pieces of the organs of bovines that have died from the disease, but all the results have been negative. Even if pure cultures of the bacillus be used [Twort and Ingram (6), Holth (7)], the animals remain perfectly healthy, and a post mortem examination reveals an apparently normal condition of the organs. From these results one is forced to assume that these animals are endowed with a natural immunity against the disease, in the same way as they are immune to the human leprosy bacillus.

Our experiments were conducted, not so much with the idea of producing the typical disease as of studying the toxicity of Johne's bacillus, and the mechanism of the immunity of these animal; a comparison being made with many of the saprophytic acid-fast bacilli. For the animal inoculations, we used Johne's bacillus grown for two months at 39° C on Twort and Ingram's glycerine-saline-egg-timothy-grass bacillus medium, a bacillary emulsion being prepared from the cultures by shaking with 0.85 % NaCl solution in an ordinary electrical shaker. Most of the remaining acid-fast bacilli used were grown on ordinary Dorset's egg medium at 37° C, but the fish tubercle bacillus and Moeller's grass bacillus were kept at room temperature. The temperature (rectal) and weights of the animals used were taken before the commencement of the experiments, the temperatures being taken daily for three or four days, and as far as possible a record of both kept during the whole course of the experiments. The normal temperature of a rabbit is 38 to 40° C, and, as is well known, it is easily subject to considerable variation.

Thus we have not considered a temperature below 40.2° C of much significance except in those animals in which the temperature has been consistently low, i. e. 38 to 39° C. The inoculations were made intravenously, intraperitoneally, and subcutaneously, the doses varying from 30 to 120 mg of the moist bacilli, some of the animals receiving a single

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

injection, others several injections. The inoculations were carried out at varying intervals, the second dose being given on the third to the fifth day, presumably in the negative phase, and in other cases after an interval of a month. The comparative experiments were mostly performed in series of a dozen animals, half being inoculated with Johne's bacillus and the other half with the same dose of Bacillus Phlei. The animals were then killed at varying intervals, one from each series being taken at a time. Post mortem examinations were subsequently made, and the organs examined microscopically for the distribution of the acid-fast bacilli and for histo-pathological changes. In all cases sections were mounted of the lungs, liver, kidney and spleen, and of such other organs that showed any pathological lesions macroscopically: in the animals inoculated with Johne's bacillus, we also examined pieces of the intestine taken at different levels. Cultures were made from subcutaneous caseous abscesses, hepatic, splenic, and other nodules, and from the urine.

The intravenous inoculation of rabbits with Johne's bacillus.

The intravenous inoculation into rabbits of a single dose of 30 to 120 mg of living Johne's bacillus produces apparently no effect on the animals' health, they eat well and show no loss of weight, while in a young animal the normal growth is unimpaired. There is no immediate or subsequent rise of temperature, or at the most a rise of 0.2 to 0.3° C on the day following the injection. The animals continue to remain in apparently perfect health, and, even when kept for 12—18 months, show no pathological lesions post mortem. If a second injection be made 3—5 days later there is again apparently no ill effect except perhaps some slight loss of appetite for a day or two, and the temperature remains practically constant. In a large number of animals inoculated with Johne's bacillus, we have never noted a rise of 0.5° C that could be said to be due to the injected bacilli, and in no case was a maximum temperature of 40° C recorded. This applies to all our rabbits whether inoculated intravenously, intraperitoneally or subcutaneously, even if massive doses were given. Animals receiving a second inoculation usually remain quite healthy, but if a further dose be given 5 days later some, at the end of a month to 5 or 6 weeks, gradually become emaciated and ultimately die.

If a second or third dose be given 15 to 30 days after the first inoculation, a large proportion of the animals die at intervals varying from a few days to a month. It is very probable that in these cases specific anticorps are present in the animals circulation and tissues, and that the second late inoculation calls forth a sudden reaction which may be sufficiently violent to cause death of the animal.

"Post mortem examination". In the animals that receive a single intravenous injection, all the organs with the exception of the kidneys and lungs appear normal. Twenty-four hours after the inoculation, the former are seen to be congested, and this becomes more evident in animals killed on the third or fourth day. If the animals be killed after three or four weeks, no congestion or other pathological change can be detected. From the first day the lungs are usually somewhat congested, and small haemorrhages may be present, but after a few weeks the normal condition is again found.

In the second category of animals, i. e. those inoculated intra-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

venously with two or more doses within 5 days and killed shortly afterwards, much the same condition is found as with the single injection.

In those killed at a later period, the organs usually show additional changes. The kidneys may or may not be congested, and sometimes present evidence of commencing cirrhosis. The lungs are usually normal in appearance or may be a little oedematous. The spleen is often somewhat enlarged, while the liver is more or less fatty throughout.

The third series of animals includes those that have died from the injections, i. e. those animals receiving a second intravenous dose 15—30 days after the first injection, or those that have succumbed to repeated intravenous inoculations given at short intervals. In this case, post mortem examination reveals an acute nephritis, and sometimes the presence of fluid in the peritoneal cavity, more rarely the pleural cavity also contains fluid. There is usually fluid in the pericardial sac which is often distended to such a degree that one has no hesitation in attributing death to the presence of the fluid in this situation. With few exceptions, the fluid in the serous cavities is of a pale straw colour and quite clear, although in two of our animals the fluid found in the peritoneal cavity was haemorrhagic. The visceral layer of the pericardium is often somewhat rough, but except for the presence of the fluid there is not much evidence of pericarditis. The lungs are usually pneumonic. The liver may be pale and fatty, or congested, according to the length of time the animal has survived.

The spleen is generally normal or may be slightly enlarged. The bladder is in most cases distended with urine, while the lymphatic glands such as those of the axilla are frequently congested, sometimes intensely so. In none of these cases was any pathological change found in the intestines, and nodular formations were absent from all the organs.

"Microscopical examination of the organs". The kidneys are congested from the first to the second day, and there is already evidence of tubal desquamation which appears to be most marked in the tubuli contorti.

In animals receiving a single dose of bacilli, this inflammatory condition does not increase much in severity, and in a very short time the organ regains more or less its healthy state. When multiple doses are given, the changes described above are intensified, the kidneys often being in a state of marked haemorrhagic tubal nephritis; and in cases that have survived any length of time a commencing interstitial nephritis may also be present. The nodular formations, which follow the intravenous injection of most of the other acid-fast bacilli, have not been observed with Johne's bacillus, and we have been unable to trace the passage of the bacilli through the kidney by means of stained sections. However, the bacilli are undoubtedly excreted by this organ as they can sometimes be demonstrated in smears made from the stringy albuminous material usually present in the pelvis of the kidney. All our attempts to obtain cultures of Johne's bacillus from the urine have failed, although numerous specimens were taken from 24 hours to 2 months after the inoculation of the animals. Congestion of the lungs is evident after 24 hours, and masses of acid-fast bacilli are found surrounded by a few epithelioid cells. The cells rapidly increase in number, and small foci appear in the interstices of the alveoli which resemble, on casual observation, the early stage of a miliary tuberculosis. The majority of the bacilli are quickly taken up by the cells, but those in clumps remain extracellular and are surrounded "en masse" by epithelioid

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

cells, lymphocytes, etc. The intracellular bacilli are often found in the characteristic wreath-like formations, but disappear completely on the tenth to the fifteenth day after the last inoculation.

In animals receiving a single injection, the lungs gradually resume their normal healthy state, but in some cases the alveolar walls may remain somewhat thickened. In those dying as a result of several inoculations, the lungs are more or less completely solidified, and present a state of static pneumonia. The spleen is not much affected except for a certain amount of congestion, and, in animals inoculated several times, it often appears that the cells of the Malpighian bodies lose, to a certain extent, their staining properties. Acid-fast bacilli are present from the first day, and persist for at least 30 days. From the beginning practically all are intracellular, but they invariably resist the action of decolourising reagents, and remain well formed or become somewhat granular. The Malpighian bodies are usually free from bacilli. When present in the spleen they are also found in the liver, and may be present from the first to the twentieth or thirtieth day after the last injection. They are phagocytosed by the connective tissue cells (Kupffer's cells, sessile macrophages of Metchnikoff), but the true gland cells remain free from bacilli.

Some investigators have maintained that the liver gland cells may, under certain circumstances, show phagocytic properties. By the injection into animals of Johne's bacillus or any of the other acid-fast bacilli, one gets a very clear picture of the phagocytic power of the interstitial cells, with complete inactivity of the gland cells; the former in many cases are crammed with bacilli. The liver soon becomes congested, and from the second to the third day shows evidence of degeneration; the protoplasm becomes granular while the nuclei remain well formed and stained. The condition is more marked in the hepatic than in the portal zone, as might be expected from the accompanying congestion of the organ. About the third day a lymphatic invasion commences around the portal vessels and bile ducts; but in those animals which receive only a single injection it is not extensive, and gradually disappears, leaving a loose fibrous tissue. On the other hand, where the injections have been repeated, a large portion of the parenchyma may be replaced by this loose fibrous tissue, and a general fatty condition of the remaining liver substance supervene. The intestine was examined at different levels, but the results were negative both as regards the presence of acid-fast bacilli and other pathological changes.

In animals that receive several injections at long intervals, the axillary glands may be very congested and show small haemorrhages, while acid-fast bacilli can often be demonstrated in this situation. This condition is probably caused by the inoculation of an antigen in the presence of its specific anticorp. As only a comparatively small number of bacilli seem to be excreted by the kidney but, on the other hand, are rapidly absorbed by the liver, it was thought that many might pass through the bile ducts into the intestines.

In order to prove this, the following experiments were performed. Two rabbits were inoculated intravenously with 30 mg of the bacilli, one being killed 24 hours, and the other 48 hours after the inoculation. A few drops of the urine and bile were placed on to the special medium necessary for the growth of Johne's bacillus and incubated at 39° C, while the remainder of each of the fluids was centrifuged, and the deposit examined microscopically for bacilli. A careful examination of the deposit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

failed to reveal the presence of any micro-organisms, and the cultures appeared to be sterile at the end of three weeks. However, a week later several minute colonies were visible in the tube containing the bile from the rabbit killed 48 hours after inoculation, and on staining, bacilli identical in appearance with Johne's bacillus were found.

A similar series of experiments consisting in feeding rabbits with pure cultures of Johne's bacillus are now being carried out, but have not yet been completed.

The intraperitoneal Inoculation of Johne's Bacillus into Rabbits.

Rabbits resist the intraperitoneal inoculation of Johne's bacillus, even when doses of 100—120 mg are given and no matter at what intervals of time the injections be made. None of the animals die nor do they show any general symptoms such as a rise of temperature or loss of weight etc.

If small quantities of the fluid contents of the peritoneal cavity be pipetted off, a few hours after making the injection, and stained smears prepared, it is found that there is evidence of leucocytosis and the bacilli are found to be phagocytosed, only a few remaining free after 24 hours.

Johne's bacillus, however, shows a great resistance to the destructive agents of the host, and may be found well stained and well formed, inside the phagocytes, for several weeks. In animals killed 4 weeks after inoculation all that can be seen, on post mortem examination, is a very small amount of thick stringy pus in the peritoneal cavity. Those kept for two or three months are of especial interest as they are the first animals in which we have found any evidence of nodular formation, but the nodules are usually not numerous and are limited to the abdominal cavity. They vary in size from a match head to a bean, the largest ones being lobulated and indistinguishable from an ordinary caseous tubercular gland. They occur on the under surface of the diaphragm, on the peritoneal covering of the liver and spleen, and in the large omentum, and often there is a good size nodule on the caecum. The last mentioned may involve the serous and muscular layers of the organ, or may be simply attached to it by a broad pedicle. The nodules are perhaps most frequently found on the peritoneum covering the sharp anterior border of the quadrate lobe of the liver where it is in contact with the stomach, and in these animals the liver is often found to be fatty.

On microscopical examination, the condition of the liver and spleen is more or less identical with that found when the intravenous method of inoculation is used.

The distribution of the bacilli in these organs is very similar; they are present 24 hours after the inoculation and may persist, as in the intravenous cases, for a month. Examination of the affected abdominal lymphatic glands reveals a typical picture of the necrotic change caused by members of the acid-fast group, but as our cases were comparatively recent caseation was not very pronounced. The capsule and fibrous tissue trabeculae were much thickened, while the lymphatic tissue consisted of areas of semi-necrosed cells surrounded by a layer of epithelioid cells, giant cells not being much in evidence. In most of the sections made from the glands of recently inoculated animals, the bacilli were very numerous, and the multiple dense clumps of small or almost grain-like acid-fast rods scattered throughout the partially degenerated lymphocytic

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

cells resembled the condition found in the intestine of naturally affected ruminants. Curiously enough these glands are in no way similar to the affected glands found in Johne's disease of cattle, as in the latter the micro-organisms present are usually not numerous, and the parenchyma, which is seen to be in a simple oedematous condition, rarely shows any marked degree of necrosis. If the number of bacilli be large the pathological change is more marked, as in addition to the oedema there may be large numbers of giant cells; but again these is practically no necrosis.

In rabbits the number of bacilli in the glands appeared to be greater than could be accounted for by the inoculation, and, although our cultures were negative, we are inclined to think that multiplication had taken place in the animal body since the injection. The small caseous masses seen on the borders of the liver and spleen do not really invade these organs, and are only continuous with them through the intermediary of the thickened capsule of the organs and the fibrous tissue surrounding the caseous mass. Their frequency in this situation is no doubt due to the pus lying stagnant in the shallow groove formed by the apposition of the thin margin of the organs with the surface of the stomach and neighbouring structures, an identical condition being found with other acid-fast bacilli. The caseous pneumonic borders of the lungs so frequently found in animals inoculated intravenously with these bacilli involve the true substance of the organ, and are of course due to an entirely different cause. We have been unable to demonstrate bacilli in any of the other organs, and histologically all appeared to be normal.

* * *

The subcutaneous inoculation of Johne's bacillus into rabbits produces a caseous abscess at the site of inoculation. The abscesses persist for a great length of time, but the most interesting feature is the resistance of the bacilli to destruction in this situation.

Cultures taken a week after inoculation remain sterile, but although the bacilli rapidly die they can be found in large numbers many months later, and remain well stained and formed. If dead bacilli be injected in place of living they show an equally marked resistance to destruction.

We have been unable to find any trace of bacilli in the various internal organs of these animals.

In a few fowls inoculated intravenously with Johne's bacillus, we have found the condition produced to be more or less similar to that described above in rabbits.

The intravenous inoculation of Rabbits with Bacillus Phlei.

We have performed a number of experiments with other members of the acid-fast group, with the object of comparing the toxicity of these bacilli with that of Johne's bacillus for rabbits. Nearly 100 animals were inoculated, and subsequent examination of the organs made. The majority consisted of rabbits injected intravenously with Bacillus Phlei, and the description given below applies to this bacillus, the other members of the group being considered later.

The intravenous inoculation into rabbits of 60 to 120 mg of moist Bacillus Phlei almost invariably ends in death of the animal, while with a dose of 30 mg, recovery is the rule. The appetite and weight are not much affected if the dose be small, but if quantities varying from

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

60 to 120 mg be given the animal loses all desire for food, and wasting often becomes very rapid. On the sixth to the eigth day signs of general intoxication are evident, the animal supporting itself with difficulty, and there is a very distinct inability to coordinate the movements of the head. Death frequently takes place about the eigth to the twelfth day, or the animal may temporarily recover and not die until six or eight weeks later. Occasionally recovery seems to be complete and when the animal is finally killed the organs are found to be in a perfectly healthy state. Paralysis of the muscles on one or both sides of the neck, presumably due to an embolus, is by no means infrequent, and in one of our animals the contraction of the right neck muscles was very pronounced, although otherwise the animal was in a perfectly healthy condition.

In all the animals under consideration we have found a very definite rise of temperature, even if the dose be no more than 30 mg of the living bacilli. Twenty four hours after inoculation the temperature is usually at least 40,5° C whatever it may have been at the time of making the injection. On the following day it rises another 0,25° to 0,5° C, and keeping between 40,5° C and 41° C for a short time, it generally falls nearly to the normal on the fourth to the fifth day. There is no tendency for a secondary rise to take place, although, as we shall see later, the number of bacilli present in the kidney does not reach the maximum until the eigth or ninth day. The temperature appears to give but little information as to what the ultimate effect of the inoculation on the animal is likely to be. The relation of the temperature to the excretion of the bacilli from the animal body will be discussed later. Among a considerable number of cases only one animal, that which received 60 mg of bacilli, failed to show a well marked rise of temperature. It is possible that this was due to an error in taking the temperatures or, what is more probable, that the emulsion had been kept too long in the ice chest, as we have found that it is necessary to use the emulsion quite fresh. If it be placed in the ice chest for two or three weeks it is no longer capable of producing much disturbance of the temparature of the animal, although the bacilli are presumably living.

"Post mortem examination". The kidney shows signs of congestion 24 hours after the inoculation, and on the third to the fourth day multiple minute white nodules appear just under the capsule, scattered over the surface of the organ. On section they are found to be limited mostly to the cortical area, and at this stage are usually quite rare in the medulla.

The nodules gradually increase in size, never, however, being bigger than the head of a match. They attain a maximum in about 6 to 10 days, but as they increase in dimensions they become proportionately fewer in number, due no doubt to a coalescence of adjacent nodules. At this period they are found to be present in fair numbers in the medulla, although not to the same extent as in the cortex. The nodules gradually disappear and in about a month no further trace of them is to be seen, but the kidney appears to be left permanently damaged as evidenced by the markedly congested and inflammatory condition of the organ, to be found months later.

The remaining organs are affected in much the same way as in the animals inoculated with Johne's bacillus, with the following differences. The general inflammatory condition and presence of fluid in the serous cavities, in animals dead from repeated inoculations, is not so frequently found as when Johne's bacillus is used, and if present it is usually

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

slighter in degree. In one case also an irregular caseous endo carditic tag about 0,7 cm in diameter was found attached to the mitral valve, and in stained sections an exceptionally large number of acid-fast bacilli were found to be present.

"Microscopical examination". Two days after the inoculation the kidneys are found to be in much the same condition as in animals inoculated with Johne's bacillus. There is an apparent absence of acid-fast bacilli, or on the second day a very small number may be present. From the third to the fourth day the organ is invaded by au enormous number of the bacilli which are usually situated in the cortical area. The bacilli show a diminished resistance to decolourising reagents, and are remarkable for their irregular staining and great length. They are usually extracellular, and by the fourth day have already induced an intense cellular reaction. A large number of lymphocytes are found invading the tissues and surrounding the masses of bacilli, the whole making up the nodules seen macroscopically. There modules are formed around the convoluted tubules and glomeruli, several of the latter often being included in a single nodule. There is no encapsulation and but little necrosis of tissue, caseation even in the later stages being inconspicuous. The bacilli are almost entirely confined to the nodules, and it is generally not until the seventh or tenth day that they are present in any numbers in the tubuli contorti and glomeruli. A little later they are to be found intermixed with desquamated tubal cells and leucocytes, obliterating the lumen of the conducting tubes etc.

It appears to be by this means that we have a second invasion of lymphocytes around the blocked and broken down tubules, and nodular formation in the medullary portion of the organ becomes evident. At this stage a pure culture of Bacillus Phlei was in all cases obtained by the inoculation of a few drops of urine on to glycerine-agar, and as a matter of fact the cultures are positive 24 hours after inoculation. In animals killed about a month later the urine is usually sterile. If the animal survive this condition, which is the rule when small doses are used, the kidney regenerates remarkably well, considering the extensive pathological change through which the organ has passed. We have not followed closely the disappearance of the bacilli and lymphocytes, but in many of the animals, which were killed or which died 6 weeks to 3 months after the inoculation, practically no trace of nodules or bacilli was found. The organ presented a state of nephritis more or less acute, and often microscopical haemorrhages.

The condition found in the lungs during the first few days is much the same as that found when using Johne's bacillus, the bacilli possibly being more generally extracellular and disappearing somewhat more rapidly from the organ which is comparatively clear by the fourth or fifth day. In animals that die at a late stage, the lung shows the same pneumonic state as in animals inoculated with Johne's bacillus, and in both cases there is an absence of bacilli. The liver does not appear to be quite so much affected in the early stages as in the Johne animals, but in the later stages the changes are practically identical or may be even more pronounced than is the case with Johne's bacillus. In two of our animals more than half the liver substance was destroyed, while the remainder was very fatty.

The distribution of the bacilli is also the same; they are taken up exclusively by the interstitial cells, the number of bacilli present being on the whole less than is the case with Johne's bacillus. The spleen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

both as regards distribution of the bacilli and general congestion of the organ, also shows much the same condition as in the corresponding Johne animals, with a slightly smaller number of bacilli present. The bacilli found in the remaining organs, in contrast to those found in the kidneys, are usually rather short, mostly intracellular, and resist decolourising well. If the bacilli be killed by heating in a water bath for an hour at 60° C, and then inoculated intravenously into rabbits, a very different condition is found. There is no toxic effect on the animal, the temperature, appetite, weight, etc. remaining normal. No nodules are produced in the kidneys, and microscopically it is difficult to discover the bacilli in these organs. On the other hand the distribution of the bacilli in the liver, spleen, and lungs is the same as in the animals inoculated with the unheated emulsion. Intravenous or intracranial inoculation of a filtered broth culture of Bacillus Phlei, or a filtered watery extract of the same bacillus grown or glycerine-agar, also fails to produce any temperature or other symptoms of intoxication.

* * *

A small number of animals were inoculated into the peritoneal cavity, and others subcutaneously; but no deaths directly due to the bacilli inoculated occurred. In such animals the temperature remains invariable, and the appetite and weight are maintained.

In animals inoculated into the peritoneal cavity, the condition found on post mortem examination is the same as that described in animals inoculated with Johne's bacillus, although the injected material disappears more rapidly. Similar small nodules may be found in the serous lining of the abdominal cavity and the contained organs.

On microscopical examination the liver is often seen to be fatty, and sections show the presence of bacilli in this organ and in the spleen, but none apparently in the lungs and kidney.

In the animals injected subcutaneously, the usual caseous abscess is produced at the site of inoculation, and one frequently finds a localisation of the bacilli in the lungs. In some of our animals a very large portion of this organ consisted of necrosed tissue with the presence of a fair number of acid-fast bacilli: the animals, however, appeared to be in a healthy condition, although, in one, only about a third of the normal lung tissue remained.

* * *

A few fowls were inoculated intravenously and subcutaneously with multiple doses of Bacillus Phlei.

In these, such organs as the liver and spleen were found to be riddled with nodules, many of which attained the size of a bean. The typical picture of necrosis was found microscopically, and acid-fast bacilli were present in fairly large numbers. In other fowls, which survived for some time and were killed several months later, the organs were found to be apparently normal, and free from bacilli. It may be mentioned that in both rabbits and fowls in which encapsulated nodules were present in other organs no trace of bacilli could be discovered in the kidneys. However, it is probable that in the process of breaking down and rupture of the nodules many of the bacilli are excreted from the body by the kidney, and it has been frequently observed by users of salvarsan that shortly after injection of this drug into tubercular or leprous patients the respective bacilli make their appearence in the urine.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

We have attempted to increase the virulence of Bacillus Phlei for rabbits by making passages in these animals with the bacillus recovered from the urine. From our experiments it would appear that the virulence of the bacillus is not increased to any appreciable extent by this means.

The Inoculation of other acid-fast Bacilli into Rabbits.

In addition to the experiments with Bacillus Phlei, a few intravenous inoculations were carried out with the following members of the acid-fast group:

1. Smegmabacillus (Moeller). 2. The Nasenschleimbacillus (Karlinski). 3. Marpmann's Bacillus from urine. 4. The Paratubercle bacillus (Binot). 5. The Mistbacillus (Moeller). 6. Pseudoperlsuchtbacillus (Moeller). 7. Duval's (leprosy) bacillus. 8. Tobler I. 9. Tobler III. 10. Grassberger's bacillus from buttere. 11. The Fish tubercle bacillus (Dubard). 12. Moeller's Grasbacillus.

The special points under consideration were:

1. The ability of the bacilli to produce a definite rise of temperature in rabbits.

2. The excretion of the bacilli by the kidney, and the production of nodules in this organ.

3. The possibility of obtaining cultures from the urine of the inoculated animals.

4. The toxicity of the bacilli, and length of survival of the animals.

5. The formation of caseous nodules.

The bacilli detailed above may be divided into two groups, according to their toxicity. Numbers 1 to 6 may be considered as more or less toxic, and the remainder comparatively non-toxic. It was found that the bacilli of the toxic group produced a condition in rabbits more or less resembling that obtained with Bacillus Phlei, i. e. they caused a rise of temperature to 40.5° or 41° C which was accompanied by loss of appetite and consequent wasting of the animal, death resulting in most cases in 5 to 15 days. The bacilli were excreted in large numbers by the kidney, and were recovered in pure culture from the urine.

Post mortem examination revealed a considerable number of nodules, but, as in animals which survived after the inoculation of small doses of Bacillus Phlei, these nodules soon disappeared, leaving practically no trace of the original condition with the exception of a tubal nephritis. The distribution, staining properties, etc. of these bacilli were similar to those found in animals inoculated with Bacillus Phlei. In the kidney they were of great length and showed a diminished resistance to decolourising reagents, while in the liver and spleen the bacilli were somewhat stunted, and, although usually intracellular, they retained the stain well. In one animal, inoculated with Bacillus Pseudoperlsucht, a special feature was the presence of a myocarditis with multiple foci of lymphocytes in the heart muscle.

When heated, bacilli of this group, like Bacillus Phlei, are non-toxic. Even in the case of killed human tubercle bacilli as much as 100 mg produced no appreciable effect on the temperature of many of our animals.

The last six varieties of bacilli mentioned in the list appear to be far less toxic for rabbits than those already described.

Duval's so-called leprosy bacillus was the only member that produced a temperature of 40.2° C, and this occurred in two rabbits. No

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bacilli could be found microscopically in the kidney nor were any lymphocytic nodules present in this situation. In one of the animals, which was apparently quite healthy $2^1/_2$ months after the injection, caseous nodules were found in the omentum, on the peritoneal surface of the diaphragm, and on the serous covering of many of the abdominal viscera. The formation of there caseous masses in the peritoneal cavity appears to be the most common pathological condition found in animals inoculated with either living or dead bacilli of the acid-fast group, and as a rule no inconvenience seems to be caused by their presence. Four animals inoculated with Tobler I und III gave a rise of temperature of 0.5° to 1° C, but in no case did the temperature reach 40.2° C. In two animals inoculated with Tobler I, a few nodules were found in the kidneys, and cultures were obtained from the urine. Pure cultures were also isolated from the urine of animals inoculated with Tobler III, but no kidney nodules were found either microscopically or macroscopically. In none of the animals were we able to find any bacilli in stained sections.

Grassberger's bacillus does not appear to produce any temperature, and we were unable to find any evidence of nodules or microorganisms in the kidneys, although the bacillus was cultivated from the urine.

Moeller's Grassbacillus and the Fish tubercle bacillus were negative as regards most of the points under consideration. The temperature remained normal, and nodular formations were absent from the kidneys; no bacilli could be found in these organs microscopically, and cultures made from the urines were sterile.

With the Fish tubercle bacillus nodules were found, two months after inoculation, in the serous layers of the abdominal viscera, and, in one animal killed shortly after the commencement of the experiment, small nodules were present in the liver.

In considering the last six varieties of bacilli there are a few special biological features which must be remembered. In the first place Tobler I and III, and Grassbergers's bacillus are but little resistant to decolourising reagents, and as all of our sections after staining were treated with 33% HNO_3, and rapidly counterstained with Loeffler's Methylene blue, their passage through the kidney was difficult to trace by microscopical examination.

The fish tubercle bacillus and Moeller's Grassbacillus fail to grow at a temperature much above 30° C, and it is probable that in our animals they were rapidly killed out by the existing temperature and thus we were unable to obtain cultures from the urine or from the peritoneal nodules etc. A high temperature is also said to be detremental to Duval's leprosy bacillus, and here again no cultures could be obtained from the urine or peritoneal nodules, but on the other hand our stock cultures of this bacillus were grown at 37° C, growth being as rapid as with the allied saprophytes.

In reviewing these comparative experiments one is forced to assume that the difference in these acid-fast bacilli, as reagards their toxicity for rabbits, is one of degree only, and it is highly probable that when inoculated intravenously all of the varieties are excreted, at least to some extent, by the kidney. It must also be remembered that only a limited number of animals have been used in these experiments, so that a certain amount of reserve must be exercised in considering the results.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

The Resisting power of Johne's bacillus to the destructive agents of the animal body.

While showing a high degree of resistance to decolourising reagents such as mineral acids and alcohol, Johne's bacillus is at the same time very difficult to destroy in the animal body. As we have seen, when inoculated into the peritoneal cavity of rabbits, the bacilli are rapidly phagocytosed, but may be found a month later within the leucocytes, resisting well decolourising reagents after staining, and either normal in appearance or at the most somewhat granular. Bacillus Phlei and the human tubercle bacillus are also rapidly phagocytosed, but they soon disappear almost entirely from the peritoneal fluid; and the same has been found to occur in the peritoneal cavity of mice. In general terms one can say that caseous nodules produced by the tubercle bacillus in the peritoneal cavity contain but few microorganisms, while those caused by Johne's bacillus may be crowded with bacilli; however, if the nodules be recent this difference is often not very manifest, and, in mice inoculated with killed bovine tubercle bacilli, we have seen nodules that consisted almost entirely of bacilli.

In rabbits immunised by repeated subcutaneous inoculations of dead human tubercle bacilli, and subsequently inoculated into the peritoneal cavity with living bacilli of the same species or with Johne's bacillus, the tubercle bacilli are found to disappear the more rapidly. This might be expected, but, on the other hand, in animals immunised with dead Johne bacillus and then inoculated with one of the two living bacilli as before, it is again the human tubercle bacillus that first disappears.

If, as is thought by some authors (Wolff-Eisner etc.), the tuberculin reaction be due to the action of the specific lysin on the tubercle bacilli or particles of them, then one would expect the rise of temperature in the tuberculin test to take place at an earlier hour than in animals suffering from Johne's disease and treated with a diagnostic vaccine prepared from Johne's bacillus. The contrary, however, seems to take place since the tuberculin reaction appears about the ninth to the eighteenth hour while the reaction in the case of Johne's disease usually takes place before the ninth hour (Twort and Ingram [8]). It is, however, possible that the comparatively early disappearance of tubercle bacilli is not due to lysis, but to the fact that they are more toxic than Johne's bacillus to the cells which break down more quickly and liberate the bacilli these subsequently becoming disseminated throughout the animal body. It is also well known that in an encapsulated caseous nodule the tubercle bacillus is usually not numerous, while we have seen that Johne's bacillus is often present in enormous numbers. The same appears, in a general way, to be true as regards the destruction of the bacilli in the subcutaneous abcesses. That lysed (?) Johne bacilli are as toxic as lysed (?) tubercle bacilli is proved by the general disturbance caused in animals by the inoculation of a diagnostic vaccine.

The same is shown by experiments that we have performed on rabbits immunised by intravenous inoculations of Johne's bacillus, Bacillus Phlei or the human tubercle bacillus. Five to ten milligrams of any one of these bacilli will often produce rapid death of the animal, if inoculated intravenously, a previous high rise of temperature in many cases being noted. This rise of temperature is usually preceded by a well marked fall which occurs during the first hour or two following the injection. When the inoculation is made subcutaneously the temperature often rises but little, and the experiment never terminates

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fatally. It requires no larger dose of dead Johne's bacillus to kill an animal immune to the human tubercle bacillus than it does of the latter to kill an animal immune to Johne's bacillus.

The bacillary emulsions have not been accurately titrated to find the minimum fatal dose, and it is, of course, assumed that the dose would be smallest in those cases in which the homologous bacillus is used. Control animals immunised with emulsified Dorset's egg medium, to eliminate any effect of the egg albumin in these reactions, were negative both as regards the production of a temperature and death of the animal.

If mice are inoculated into the peritoneal cavity with dead Johne's bacillus, Bacillus Phlei, or the human, avian or bovine type of tubercle bacilli the most prominent feature is the more rapid disappearance of the four last mentioned varieties as compared with Johne's bacillus. It is about a week or more after the injection that the difference is most noticeable. At the same time, animals inoculated with Johne's bacillus do not appear to die so frequently as when inoculated with the other bacilli, and, if the dose used be about ten drops of a moderately thick bacillary emulsion, a fair proportion of the animals succumb in 2 or 3 weeks.

Experiments in vitro on the toxicitiy of the bacilli to guinea-pigs, leucocytes are also interesting. The leucocytes are obtained in the usual way by the intraperitoneal inoculation of "Mellin's Food" or some other similar substance. They are collected, centrifuged and washed, and six drops added to one drop of a homogeneous emulsion of the bacilli to be tested, together with two drops of a normal guinea-pig's serum, and the mixtures are incubated at 37° C. Phagocytosis is complete in every case in about 24 hours if the emulsion be not too thick. The comparative non toxicity of Johne's bacillus for the leucocytes is shown by the fact that the remaining tubes containing human, avian and bovine tubercle bacilli, or Bacillus Phlei soon become contaminated, showing death of the leucocytes, while the tube containing Johne's bacillus remains sterile for a longer time, and the leucocytes appear normal. On the other hand, the leucocytes are partially degenerated in the tube containing Bacillus Phlei, and completely so in those containing tubercle bacilli.

From what has been said above, it is clear that Johne's bacillus has a low degree of toxicity, especially for such animals as rabbits etc. It is well known that, in cattle which suffer naturally from Johne's disease, toxic symptoms are very little in evidence; the temperature remains constant throughout, showing a lack of any general disturbance of the animal economy, while the absence of local necrosis seems to indicate that the bacillus has no very harmful influence on the neighbouring cells. In advanced cases a rise of temperature is often found, but this is very probably due to a secondary infection of intestinal micro-organisms, the general resistance of the animal being low owing to malnutrition. In some fatal cases the number of bacilli found on post mortem examination is small, and, from this, certain authors have assumed that the symptoms accompanying the later stages of the disease are directly caused by highly toxic substances secreted by the bacillus. The view, however, generally held is that the toxicity of Johne's bacillus is not great, and that a diseased animal is but little effected until the masses of Johne's bacillus and inflammatory tissue lead to derangement of food absorption, malnutrition, and diarrhoea. In an intestinal disease

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

the number of factors influencing the general health must be considerable, and many authors have noted that an exactly opposite condition of affairs may exist, i. e. the presence of a large number of bacilli with a comparatively robust state of health of the animal.

In rabbits the temperature is never high, and the absence of any other signs of intoxication, as we have seen, was a marked feature of our experiments. The natural immunity of these animals to Johne's bacillus is not sufficient to safeguard them against a fatal termination of the experiment, for we have seen that the saprophytic Bacillus Phlei may cause rapid death of the animal, although the latter is endowed with an immunity against this bacillus. This may be appreciated more easily by a brief consideration of what takes place in an animal inoculated with Bacillus Phlei. Although the timothy-grass bacillus, as its name implies, is a saprophytic micro-organism, when inoculated intravenously into rabbits it causes a rise of temperature within the first 24 hours. This is presumably due to a toxin secreted by the bacillus, the animal possibly producing antibodies to the toxin so as to completely neutralise it by the fourth or fifth day after the injection, at which time, as we have seen, the temperature falls more or less to the normal. Intraperitoneal or subcutaneous inoculation produces no rise of temperature; in these cases it is probable that the toxin is absorbed by such organs as the liver etc. or the subcutaneous tissue, and thus does not reach the heat regulating centres of the brain. That the crisis is not caused by the death of the bacilli in the animal body or their excretion from the host is proved by following closely the condition of the kidneys. It is true that cultures may be obtained from the urine 24 hours after inoculation, but on microscopical examination of the organs the number of bacilli present is very small, and in some cases they could not be found even after a prolonged examination. On the other hand, it is not until the third or fourth day that the kidney becomes invaded by a large number of bacilli which increase in number up to the eighth or ninth day, long after the temperature has fallen. However, it must be remembered that at this stage, although the bacilli are numerous they are surrounded by a dense wall of small round cells, and it is significant that the appearance of these cells coincides with the fall of the temperature.

The ultimate death of the animal appears to be caused by the pathological condition of the kidney.

If we now consider Johne's bacillus, we find a condition similar to that obtained when using killed Bacillus Phlei. The absence of a rise of temperature is probably due either to a rapid death of the micro-organism or to the lack of any toxin formation: we are inclined to favour the latter hypothesis in view of a similar absence of temperature in naturally infected cattle. The survival of rabbits is undoubtedly due to the maintenance of the normal condition of the kidneys, the bacilli being slowly filtered out, and, owing to their death or to an inability to grow in this situation, the organ remains more or less in full functional activity.

We thus consider Johne's bacillus to be one of the least toxic among the acid-fast group of micro-organisms, it having failed to attain the power of secreting toxins or this power, having been acquired by the bacillus, has subsequently been lost. On the other hand, it is able to live and multiply in and around the cells of a specially selected part of the body of certain animals without apparently any very injurious

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

effect on these cells, and in this way the bacilli can develop progressively, in the absence of any detrimental effect from the necrosed tissue debris of the host.

Schlußfolgerungen.

1) Die intravenöse, intraperitoneale und subkutane Einimpfung von Reinkulturen des Johneschen Bacillus bei Kaninchen, Hühnern und Mäusen bringt keinen Zustand hervor, der irgendwie der Johneschen Krankheit des Rindes ähnlich sei, selbst wenn die Quantität des injizierten Materials eine große ist und die Dosen häufig wiederholt werden.

2) Auf eine intraperitoneale Einimpfung folgt gewöhnlich die Bildung käsiger Knötchen auf den serösen Ueberkleidungen der Abdominalviscera, aber die sekretorischen Schichten des Darmkanals bleiben intakt, und das Vorhandensein der Knötchen hat anscheinend keinen Einfluß auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Tiere.

3) Eine einzelne intravenöse Einimpfung des Johneschen Bacillus hat, praktisch genommen, keine toxische Wirkung auf irgendeines der oben genannten Tiere, wie solches durch die Aufrechterhaltung des Appetits und des Gewichts und durch die Abwesenheit irgendeines Steigens der Temperatur, so daß ein normaler Gesundheitszustand auf unbestimmte Zeit vorhanden ist, erwiesen wird. Vielfache Einimpfungen hingegen verursachen oft den Tod des Tieres, da die Gegenwart spezifischer Antikörper in den Geweben wahrscheinlich zu dem verderbenbringenden Ausgang des Versuches mitwirkt.

4) Kaninchen, die gegen andere Glieder der säurefesten Gruppe immun gemacht sind, unterliegen oft einer verhältnismäßig geringen intravenösen Dosis des toten Johneschen Bacillus, und in gleicher Weise sind diejenigen, welche gegen den Johneschen Bacillus immun gemacht sind, empfänglich gegenüber der Injektion einer kleinen Quantität der verwandten Saprophyten.

5) Die Verteilung des Johneschen Bacillus in den Organen eines geimpften Tieres stimmt nahe mit derjenigen überein, die man erhält, wenn Bacillus Phlei usw. angewandt werden, aber bei denjenigen Tieren, die einer intravenösen Einimpfung unterworfen sind, bleibt der Johnesche Bacillus eine längere Zeit in den Lungen, und die Filtration dieser Bacillen durch die Nieren ist offenbar langsamer als diejenige vieler der anderen säurefesten Bacillen.

6) Johne's Bacillus vermehrt sich nicht in der Substanz der Nieren von Kaninchen oder Hühnern, denn bei mikroskopischer Untersuchung sind die Bacillen stets selten und veranlassen keine cellulare Reaktion, während Kulturen, die aus dem Urin angelegt werden, negativ sind, was darauf hinweist, daß die Bacillen wahrscheinlich schon tot sind. Andererseits wachsen Bacillus Phlei, der Smegma-Bacillus, Moellers Pseudoperlsuchtbacillus, Marpmanns Bacillus, der Nasenschleimbacillus, der Paratuberkelbacillus und Moeller's Mistbacillus kräftig in dieser Lage, wobei sie ein sehr beträchtliches Eindringen der Leuko-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

cyten in das Organ veranlassen, und Reinkulturen der eingeimpften Bacillen lassen sich aus dem Urin erlangen.

7) Johne's Bacillus zeigt einen hohen Grad der Widerstandsfähigkeit gegen die destruktiven Agentien des tierischen Körpers, und an der Stelle einer lokalen Einimpfung ist das injizierte Material, praktisch genommen, unangetastet noch viele Monate später aufzufinden.

Wir sind der Royal Society zu Dank verpflichtet für die Bewilligung, die uns in den Stand setzte, die Tiere anzukaufen, die bei diesen Versuchen verwendet wurden.

Literatur.

1) Johne und Frothingham, Ein eigentümlicher Fall von Tuberkulose beim Rinde. (Dtsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 21. 1895. p. 438.)
2) Stockman, S., Report of the Chief Veterinary Officer to the board of Agriculture. London 1909.
3) McFadyean, J., Johne's disease, a chronic bacterial enteritis of cattle. (The Journ. of Comp. Pathol. and Therap. 1907. p. 48.)
4) Bang, B., Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1906. No. 41.
5) Miessner und Trapp, Der chronische infektiöse Darmkatarrh des Rindes (Enteritis chronica infectiosa bovis). (Mitteil. d. Kaiser Wilh.-Instit. f. Landwirtsch. in Bromberg. Bd. 2. 1910. p. 219—286.)
6) Twort, F. W. and Ingram, G. L. Y., A method for isolating and cultivating the Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosae bovis Johne, and some experiments on the preparation of a diagnostic vaccine for pseudotuberculous enteritis of bovines. (Proc. Roy. Soc. B. Vol. 84. 1912.)
7) Holth, H., Reinzüchtung des Bacillus der spezifischen chronischen Darmentzündung des Rindes (Paratuberkelbacillus). (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. 11. 1912. p. 378.)
8) Twort, F. W. and Ingram, G. L. Y., Further experiments with the Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosae bovis Johne, and with vaccines prepared from this micro-organism. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 67. 1912.)
9) Vukovic, Quoted by Bang. 66. Beretning fra den Kgl. Vet- og Landbohoj. Laboratorium, p. 39.

Nachdruck verboten.

Ueber die Sarcina tetragena.

[Aus dem Patholog. Institut der Wiener allgem. Poliklinik.]

Von Dr. **Theodor Bauer,** gew. Assistenten des Institutes.

Migula (1) und Lehmann und Neumann (2) haben für den von Koch (3) und Gaffky (4) beschriebenen Micrococcus tetragenus das Synomym „Sarcina tetragena" vorgeschlagen und eingeführt, und zur Begründung hierfür angeführt, daß der, wie schon sein Name besagt, zu den Mikrokokken gehörige Micrococcus tetragenus auf geeignetem Nährsubstrat echte Sarcinepakete zu bilden imstande sei. Diese Umtaufe des Micrococcus tetragenus hat zweifellos zu einer Reihe von Mißverständnissen und Irrtümern geführt, da die Meinung besteht, daß fließende Uebergänge der einen in die andere Art bestehen.

Ohne vorläufig noch auf diese Frage näher einzugehen, sei gleich eingangs betont, daß fakultativ wohl mancher Stamm des Micrococcus tetragenus unter Umständen Pakete zu bilden vermag, daß aber eine unter allen Bedingungen Würfel bildende Sarcine streng von jener Mikrokokkengruppe abzugrenzen ist.

Gelegenheit, diesen Standpunkt zu präzisieren, war uns geboten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

anläßlich der Untersuchung des nachstehend beschriebenen Falles von eitriger Meningo-encephalitis und -myelitis, bei dem wir die als menschenpathogen noch so häufig angezweifelte Sarcina tetragena einwandfrei als einzigen Erreger der Erkrankung festgestellt und sie in Reinkultur gezüchtet haben.

Im Anschluß an die Beschreibung dieses Falles seien dann über das verschiedene Verhalten von Micrococcus tetragenus und Sarcina tetragena, sowie über die Stellung der beiden in der Literatur einige Bemerkungen angeknüpft.

Als Erreger eitriger Meningoencephalitiden sind schon eine ganze Reihe von Mikroorganismen beschrieben worden. Bekanntlich hat man alle gewöhnlichen Eitererreger sowie auch Coli-, Typhus- und Dysenterie-Bacillen, anaërobe Bakterien, Pilze wie Soor, Streptothrix, Aktinomyces, Hefe etc. nachgewiesen. Von Tetraden bildenden Mikroorganismen wurde Micrococcus tetragenus etwa 3mal bei Hirnprozessen, Sarcina tetragena noch niemals nachgewiesen. Micrococcus tetragenus wird erwähnt bei Geiwe, Fackler, Mitchell und Hellmann, bei Pende und Besançon, doch liegt nur bei letzterem ein Sektionsbefund und neben dem mikroskopischen auch ein kultureller Nachweis vor. Wissenschaftliche Verwertbarkeit kommt den ersteren Fällen nicht zu.

Was den Ausgangspunkt der Erkrankung in unserem Falle betrifft, so sei gleich hier darauf hingewiesen, daß trotz genauen Nachsuchens ein solcher nicht gefunden werden konnte, und daß anscheinend weder ein Trauma vorlag, noch eine Fortleitung eines Prozesses (Otitis, Rhinitis), noch ein Anhaltspunkt für eine metastatische Erkrankung (Bronchitis, Lungengangrän, Enteritis) bestanden hat und daß der Fall somit in die Gruppe der kryptogenetischen eitrigen Encephalitiden gehört. Die eitrigen Hirnprozesse, bei denen die Ursache der Erkrankung unbekannt bleibt, betragen ungefähr 10 Proz. der Gesamtzahl.

Am 17. Februar 1911 kam an das pathologische Institut der Poliklinik eine Lumbalflüssigkeit von der Kinderabteilung (Doz. Hamburger) zur bakteriologischen Untersuchung. Das Punktat zeichnete sich durch seine trübflockige Beschaffenheit und den reichlichen Bodensatz aus. Die mikroskopische Untersuchung ergab einen reichlichen Gehalt an Eiterzellen und an grampositiven, ungewöhnlich plumpen, unscharf begrenzten Gebilden, die meist eine Anordnung zu viert erkennen ließen und an Warenballen erinnerten. Um die Gebilde herum liegt eine zart fuchsinrot gefärbte, gelatinöse Kapsel.

Wir kultivierten von dem durch Zentrifugieren gewonnenen Sediment auf Agar- und Serumagarplatten und bekamen nach 16-stündigem Wachstum im Brutschrank bei 37° C grauweiße, runde, dickschleimige, fadenziehende Reinkulturen von Bac. Friedländer-ähnlichen Kolonieen.

Mikroskopisch erwiesen sich diese als grampositive, in Paketen angeordnete, große Tetradenformen, welche von einer breiten schleimigen Kapsel umgeben waren. Die einzelnen Pakete hingen durch fuchsinrot gefärbte, netz- und spinngewebeartige Verbindungsbrücken miteinander zusammen.

Eben war unsere Untersuchung so weit gediehen, als das Kind, um dessen Lumbalflüssigkeit es sich hier handelt, nach 3-tägigem Spitalsaufenthalt starb. Durch das bei der Obduktion (6 Stunden post mortem) gewonnene Material wurden die Untersuchungen durchaus bestätigt und konnten in größerem Umfange weiter verfolgt werden. Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Marie St., 3 Monate altes Brustkind. Seit 8 Tagen Unruhe, grüne Stühle. Seit 3 Tagen Fieber, Erbrechen und Schreien. Keine Krankheit in der Familie.

Status praesens: Ruhiger, somnolenter Zustand, kräftige Entwickelung. Länge 63 cm, Kopfumfang 42 cm, Brustumfang 30 cm, Bauchumfang 35 cm. Haut blaß; Temperatur 41° C. Graziles Skelett. Schädelknochen hart; große Fontanelle 5,5 cm, offen und stark vorgewölbt. Keine Zähne, keine Drüsenschwellungen.

Pupillen nicht reagierend. Geringe Nackensteifigkeit, Kernigsches Phänomen positiv. Ohren, Nase, Mund ohne Befund. Rachenschleimhaut blaß. Atmung vesikulär. Keine Dämpfung über der Lunge. Herz in normalen Grenzen; Töne rein. Leber und Milz nicht palpabel. Abdomen ohne Besonderheiten.

Exitus am 20. Februar 1911 um $5^1/_2$ Uhr früh.

Obduktionsbefund (Dr. Bauer):

Dem Alter entsprechend kräftig entwickelte, kindliche weibliche Leiche, mit gut erhaltenem Panniculus adiposus, keinen äußeren auffallenden Merkmalen und keinen Zeichen von Rachitis.

Beim Abpräparieren der Schädelschwarte tritt entsprechend der Sagittalnaht eine 2 cm breite Diastase der beiden Scheitelbeine zutage, deren korrespondierende Ränder eine deutliche Zähnung erkennen lassen. Die große Fontanelle ist weit offen, ihre Durchmesser betragen $5:6^1/_2$ cm.

Beim Durchsägen des Schädeldaches geht die Dura mit und läßt sich vom Knochen kaum ablösen. In den Sinus des großen Sicheldurchleiters und in den Sinus transversi dunkles flüssiges und frisch geronnenes Blut.

Die bloßliegende Konvexität des Gehirns zeigt zart injizierte Gefäße der weichen Hirnhäute und gelbe Eitermassen zwischen einzelnen Hirnwindungen der Scheitellappen. Die Hirnoberfläche verrät Besonderheiten nur an der Konvexität des Occipitallappens: einzelne Stellen erscheinen stark vorgewölbt und fluktuierend, andere mehr eingesunken oder flach. Konvexität und Basis sind in reichliche Eitermassen eingehüllt. Ein großer Teil des graugelben, schleimigen Eiters — im ganzen betrug die Menge über 350—400 ccm — war schon beim Durchsägen des Schädeldaches abgeflossen.

Mehrere in frontaler Richtung angelegte Schnittflächen lassen an den vorgewölbten Partien der Hirnoberfläche kleiner bohnengroße bis kleinapfelgroße von den gleichartigen Eitermassen erfüllte Abszeßhöhlen erkennen, die teils knapp unter der stark verdünnten Rinde, teils im Marklager liegen und mit den Höhlen des 3. und 4. Ventrikels kommunizieren, so daß ein ausgesprochener Pyocephalus internus besteht. Die Abszeßhöhlen sind glattwandig; nur hier und da hängen kleine nekrotische Gewebsfetzen an der Wand herab. An einigen Stellen ist der Eiter völlig entleert, so daß cystische Hohlräume zu sehen sind.

Die meist eng aneinandergrenzenden Abszesse sind nur durch ganz dünne Septen voneinander getrennt. Die Konsistenz des Gehirns ist bedeutend herabgesetzt, die Schnittfläche feucht und glänzend.

Die eröffneten Ventrikel sind stark erweitert, mit Eitermassen erfüllt; der Plexus chorioideus eitrig eingeschmolzen.

Das Rückenmark ist seiner ganzen Länge nach, sowohl intra- wie extradural von den gleichen graugelben dickschleimigen Eitermassen erfüllt.

Das Hals- und obere Brustmark weist auf der Schnittfläche einen vollständigen Zerfall der grauen und weißen Substanz auf. Nur die austretende Rückenmarkswurzeln und die resistentere Dura ist ziemlich unversehrt erhalten. Im Lendenabschnitt, wo der Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten ist, läßt sich die Querschnittszeichnung deutlich erkennen.

Die Ohren (inneres und mittleres Ohr), Nase und Nebenhöhlen zeigen ebenso wie Mundhöhle, Zunge, Rachen- und Gaumentonsille keine pathologischen Veränderungen.

Oesophagus, Larynx, Trachea weisen nichts Abnormes auf.

Schilddrüse blaß, leicht gekörnt.

Die beiden Lungen sind nirgends angewachsen, blutreich, in den Oberlappen rötlich gelb in den Unterlappen blauviolett. Einzelne Partien der Unterlappen sind leicht atelektatisch eingesunken. Die Lungen sind gut durchfeuchtet; von der Schnittfläche läßt sich schaumige Flüssigkeit abstreifen.

Spärlich und zerstreut einige frische lobulärpneumonische Herde.

Der Herzbeutel enthält einige Kubikzentimeter seröse Flüssigkeit. Der Herzmuskel ist schlaff; der Klappenapparat zeigt keine Veränderungen.

Die Milz ist vergrößert und weich; ihre Schnittfläche sehr follikelreich und läßt einen graurötlichen Saft abstreifen.

Die Leber ist stellenweise braunrot und gelb gefleckt. Die Konsistenz ist herabgesetzt.

Die beiden Nieren sind leicht geschwollen, die Kapsel leicht abziehbar. Die Corticalis von braungelber Farbe.

Die Harnblase enthält gelben, klaren Harn. Der Magen ist leicht dilatiert und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

enthält grauschleimige Massen; stellenweise ist er seines Epithels durch Selbstverdauung entblößt.

Im Dünn- und Dickdarm finden sich gelbgrüne Chymusmassen. Die Schleimhaut ist leicht gerötet, atrophisch, stellenweise ganz abgestoßen.

Ein Aufschluß über den Ausgangspunkt der Erkrankung wurde trotz genauer Untersuchung von Augen- und Nasen- sowie der pneumatischen Höhlen ferner von Ohren, Rachen etc. nicht gewonnen.

Der Magen-Darmtrakt, der wohl das typische Bild eines chronischen Katarrhs darbot, wurde einer bakteriologischen Untersuchung nicht unterzogen, da dieser Versuch von vornherein aussichtslos erschien.

Zur histologischen Untersuchung wurde, abgesehen von Gehirn und Rückenmark auch Lunge, Leber, Milz, Niere, Magen-Darmschleimhaut, Lymphdrüsen und Thymus in Formalin und Müller-Formalin fixiert. Die zahlreich angefertigten Paraffinschnitte wurden mit Hämalaun-Eosin, van Gieson und nach Gram-Weigert gefärbt.

Histologischer Befund:

Lunge. Sie bietet nirgends das Bild schwerer Veränderungen dar. Die knapp unter der Pleura gelegenen Partien sind luftleer und bestehen aus zusammengesunkenen Alveolarsepten, zwischen denen abgestoßene Alveolarepithelien und Leukocyten eingelagert sind. An diese atelektatischen Stellen grenzen gegen die Mitte zu lufthaltige Lungenpartien mit oft stark verdünnten oder geplatzten Alveolarsepten.

Neben den Atelektasen und emphysematösen Anteilen finden sich auch lobulärpneumonische Herde im ersten Stadium des Beginnes: Die Alveolen sind von einer mit Lymphocyten und Alveolarepithelien vermengten serösen Flüssigkeit erfüllt; die Lungenkapillaren strotzend mit Blut gefüllt.

Vorgeschrittenere Stadien der Pneumonie als die eben beschriebenen finden sich nicht.

Die kleinen Bronchialästchen sind überall von intaktem Epithel bekleidet, ihr Lumen ist frei und zeigt keine Spuren von Bronchitis.

Niere. Durchweg zeigen sich die Veränderungen der parenchymatösen Degeneration: die Epithelien der Harnkanälchen sind leicht gebläht und springen unregelmäßig in das Lumen vor, oft verschließen die Epithelien aber dasselbe fast vollkommen, teils durch ihre Quellung, teils durch hyaline Zylinder.

Milz. Die zahlreichen Follikel liegen in einer an roten Blutkörperchen äußerst reichen Pulpa.

Entzündliche Erscheinungen sind nicht wahrzunehmen.

Magen. Die Schleimhaut ist größtenteils gut erhalten; nur in den Tiefen einzelner Falten derselben ist dies nicht der Fall. Weder die Magen- noch die Darmschleimhaut ist entzündlich verändert.

Gehirn. Die zahlreichen Abszesse zeigen histologisch ein charakteristisches Verhalten. Die größeren reichen meist bis knapp unter die Hirnoberfläche und besitzen eine nur ganz dünne Decke, in der man Reste der Rinde und der Leptomeningen nachweisen kann.

Im allgemeinen kann man an den Abszessen 3 Zonen unterscheiden: Erstens eine innere Granulationsschicht, die hauptsächlich aus Zerfallsmassen, untergehenden nervösen Elementen, Rundzellen und Körnchenzellen bestehen.

Die zweite Zone ist dadurch gekennzeichnet, daß die Kapillargefäße verdickt erscheinen und daß reichliche Rundzellen und Fibroblasten zwischen den zerfallenden Gliaanteilen auftreten und sozusagen die Abgrenzung gegen das gesunde Hirngewebe bilden. In dieser Zone fallen auch große wabige Zellen auf, die ein doppelbrechende Substanzen enthaltendes Protoplasma und runden, dunklen Kern besitzen. Anscheinend entsprechen diese Zellen der Molekularschicht der Großhirnrinde, doch sind sie als solche nicht mehr zu erkennen.

Als dritte Zone umziehen wellige Lamellen, zwischen denen Rundzellen, Epitheloidzellen, Lymphspalten und Blutgefäße anzutreffen sind, den Abszeß in seiner Zirkumferenz. Dieser Streifen ist auch durch die Quellung der nervösen Elemente, durch Auftreten von Epitheloidzellen und durch perivaskuläre Rundzelleninfiltration ausgezeichnet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die abszeßfreien Anteile des Gehirns sind gleichfalls beträchtlich ödematös, so daß die Zellen der Molekularschicht auseinandergedrängt und aufgedunsen erscheinen. Bemerkenswert erscheint das Verhalten der Blutgefäße des Gehirns, welche eine auffallend verdickte Wand und reichliche Rundzelleninfiltration derselben aufweisen.

In den Gram-Weigert-Schnitten, auch in den einfachen Hämalaun-Eosinschnitten kann man schon mit stärkeren Trockensystemen im Innern der Abszesse gelegene dunkelblau-schwarz gefärbte, reichliche Viererpakete erkennen. Meistens sind sie in der innersten und in der mittleren Zone anzutreffen; sie liegen immer extracellulär und sehen zum Unterschied von den aus dem Eiter selbst angefertigten Präparaten etwas kleiner aus. Kapsel scheinen sie nicht zu besitzen.

Auch bei den ganz kleinen Abszessen, wo es noch nicht zur eitrigen Einschmelzung gekommen ist, finden sich die Pakete nur im Zentrum. Die reichlich infiltrierten Gefäße zeigen weder in der Wand noch im Lumen einen Gehalt an Mikroorganismen.

Die Ventrikel, die — wie früher erwähnt — in große Eiterhöhlen umgewandelt sind, besitzen histologisch kein Ependym mehr. Ihr histologisches Verhalten entspricht dem über die Abszesse bereits früher Gesagten.

Rückenmark. In den oberen Anteilen des Rückenmarks zeigt sich folgendes Verhalten: die Dura erscheint als kontinuierlicher Ring, der aus konzentrisch angeordneten dünnen Lamellen besteht und von zahlreichen Rundzellen und hämatogenen Pigmentschollen durchsetzt ist.

Das Rückenmark zeigt das Bild eitriger Einschmelzung. An dessen Stelle finden sich vielfach nur aus eitrigen Zerfallsmassen bestehende Herde, zwischen welchen die wohlerhaltenen Rückenmarkswurzeln liegen.

Die Querschnittsbilder der Nervenfasern selbst zeigen keine Veränderungen, während das Epineurium von einer großen Menge polymorphkerniger Leukocyten sowie Tetradenformen sehr stark durchsetzt ist.

Die Dura mater spinalis ist auch an ihrer Außenseite von einer aus einem Fibringerüst und Eiterzellen bestehenden Membran überzogen. Die Blutgefäße sind durchwegs stark injiziert.

Zusammenfassung. Aus vorangehenderer Beschreibung ist zu ersehen, daß es sich um Fall schwerster eitriger Encephalitis und Meningitis sowie Meningomyelitis, einhergehend mit ausgedehnter Abszeßbildung, handelt, die Form der Abszesse spricht für eine Dauer der Erkrankung von ca. 10—14 Tagen.

Die aus dem Gehirn und dem Rückenmark zahlreich angefertigten mikroskopischen Schnitte zeigen alle einen reichlichen Gehalt an Mikroorganismen in Tetradenform, die sich durch ihre auffallende Größe auszeichnen. Da in allen übrigen Organen keine besonderen Veränderungen zu finden waren, scheint die Annahme, daß es sich um eine kryptogenetische Erkrankung handelt, vollauf berechtigt zu sein.

Bakteriologischer Teil.

Nach der bakteriologischen Verarbeitung des Falles bot sich eine besondere Schwierigkeit bei dem Versuch, den gezüchteten Mikroorganismus zu klassifizieren und dann zu identifizieren, denn die Art der Nomenklatur gerade der in Betracht kommenden Bakteriengruppen macht Irrtümer und Verwechslungen leicht möglich. In Betracht gezogen wurde Micrococcus tetragenus, Sarcina tetragena und die von Sauerbeck (34) beschriebene Sarcina mucosa (n. sp.).

Die Aehnlichkeit gerade dieser letztgenannten Form mit unserem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroorganismus veranlaßt uns, die Sauerbecksche Sarcine und den Micrococcus tetrag. zum Vergleich heranzuziehen und die einschlägige Literatur zu sammeln. Hierbei kamen wir auf Ergebnisse, die Gegenstand der folgenden Ausführungen sein sollen. Vorerst seien die Resultate der bakteriologischen Untersuchung mitgeteilt:

A. Verhalten unseres Mikroorganismus auf festen Nährböden.

Agarplatten: Nach 16—20-stündigem Wachstum zeigen die Platten kuppelförmig erhabene, 2—4 mm hohe, üppige Kolonieen, die mattweiß, rund und von schleimiger Beschaffenheit sind.

Bei schwacher Vergrößerung erscheinen die Kolonieen stark gekerbt und grob gekörnt; in der Mitte der Kolonie ist eine dunkle Stelle, die sich gegen die Peripherie zu in kleine viereckige Scheiben und warenballenartige Pakete zerteilt.

Serumagarplatte: Das Wachstum ist um ein wenig üppiger. Im allgemeinen war das Verhalten auf diesem Nährboden wie früher beschrieben.

Gelatineplatte: Diese wird nicht verflüssigt. Die in der Tiefe liegenden Kolonieen erscheinen als graue runde Scheiben, die oberflächlichen sind schleimig und erhaben.

Drigalsky- und Lentzplatten: Wie auf den Agarplatten. Keine Farbenänderung.

Agarstich: Erst erscheint der Stichkanal als feines Band, später perlschnurartig gekörnt; an der Oberfläche quillt ein schleimiger, unregelmäßig begrenzter Knopf hervor.

Schiefer Agar: Ueppig-schleimiges Wachstum wie auf den Platten. Stark getrübtes Kondenswasser.

Zuckeragarplatten und Zuckeragarstich wie bei einfachem Agar.

Bei Sauerstoffabschluß ist das Wachstum weitaus spärlicher.

B. Flüssige Nährböden.

Bouillon: Nach 16 Stunden sieht man in den Bouillonröhrchen eine ganz klare Flüssigkeit, nur am Boden einen reichlichen fadenziehenden, flockigen Satz, der sich beim Aufschütteln spiralig in die Höhe windet, um sich dann homogen zu zerteilen.

Milch bleibt dauernd unverändert.

Lackmusmolke zeigt keine Farbenänderung.

Heudekokt: Die Kulturen dieses Nährbodens unterscheiden sich dadurch von den Bouillonkulturen, daß beim Aufschütteln sofort die homogene Zerteilung auftritt.

Temperaturbedürfnis: Das üppigste Wachstum erzielt man bei 37° C im Brutschrank, ein weniger üppiges auch bei Zimmertemperatur.

Chemische Fähigkeiten: Der Mikroorganismus besitzt kein peptonisierendes Ferment, und zeigt keine Indolbildung sowie Säurebildung.

Das Verhalten zu Zuckerarten, das von vornherein kein bemerkenswertes zu sein versprach, da es differentialdiagnostisch nicht in Betracht kommt, wurde nicht eingehend untersucht. Geprüft wurden traubenzucker-, mannit- und milchzuckerhaltige Nährböden, auf denen die Kolonieen kein anderes Bild darboten, wie auf den Agarplatten.

Eigenbewegung konnten wir im hängenden Tropfen von Bouillon-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Heudekoktkultur nicht beobachten; auch Geißeln ließen sich nicht darstellen.

Mikroskopisch zeigte der Mikroorganismus, gleichgültig von welcher Kultur, folgendes Verhalten:

Große, grampositiv gefärbte Viererballen liegen von einer gallertigen Hülle eingeschlossen, dicht beisammen. Die einzelnen Pakete sind, wie schon früher erwähnt, durch ein spinnwebenartiges Gerüst miteinander verbunden.

An dieser Stelle sei nebenbei einer Beobachtung gedacht, für die eine passende Erklärung nicht gefunden wurde: Während sonst nämlich kapseltragende Bakterien im Tierkörper eine besondere Größe und Ausgestaltung der Kapsel erlangen, war in unserem Fall geradezu das Gegenteil zu finden.

Aus den oben angeführten Befunden im Zusammenhang mit den Tierversuchen geht ohne jeden Zweifel hervor, daß wir es in unserem Fall mit einer Sarcina tetragena zu tun haben.

Der Vollständigkeit halber unterließen wir es nicht, sowohl einen Vergleichsstamm des Micrococcus tetragenus wie auch der Sauerbeckschen Sarcine zu prüfen. Während der uns zur Verfügung stehende Tetragenus-Stamm sich morphologisch und biologisch nicht wesentlich von einem Staphylococcus albus unterschied, konnten wir zwischen der Sauerbeckschen und unserer Sarcine nur ein identisches Verhalten feststellen. Nur was die Größe betrifft, zeigte sich unsere der Vergleichssarcine weit überlegen.

Bei dem Tetragenus-Stamm fanden wir keine Kapselbildung; vielleicht besaß er niemals eine, vielleicht war sie ihm durch häufiges Ueberimpfen verloren gegangen. Bei der Sauerbeckschen Sarcine fand sich bloß die Andeutung einer solchen. Ausführlicher auf das sonstige Verhalten einzugehen, unterlassen wir, da es in keinem Punkt Neues gezeigt hat; soweit die Tierversuche mit diesen beiden Stämmen Besonderheiten aufwiesen, werden dieselben später Erwähnung finden.

Zu den Tierversuchen verwendeten wir weiße, braune und graue (Haus-)Mäuse, weiße und schwarze Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Infiziert wurden die Tiere 1) durch Verfütterung, 2) durch subkutane, 3) durch intraperitoneale und 4) durch intravenöse Injektion.

Der allererste Tierversuch war ganz primitiv: 3 Mäusen brachten wir mit einer Platinöse vom Meningitiseiter kleine Mengen (2 Oesen) ins Maul. Von diesen 3 Tieren gingen 2 nach 3 und 4 Tagen ein, die 3. Maus war nach 3 Wochen noch am Leben und wurde zu weiteren Versuchen verwendet.

Dann wurden 3 (braune) Mäuse mit Semmel gefüttert, die 4 Stunden in Bouillonkultur geweicht worden war. Ein Tier ging nach 5, die beiden anderen nach 6 Tagen ein.

Die Fütterungsversuche mit Ratten hatten folgendes Ergebnis: Je ein weißes und ein schwarzes Tier wurde mit gehacktem Fleisch, das mit 28 Stunden alter Bouillonkultur übergossen wurde, gefüttert.

Nach 5 Tagen zeigte sich keine Reaktion; am 7. Tage erfolgte eine neuerliche Fütterung mit Bouillonkultur, am 12. Tage ging das Tier ein, das andere am 17. Tag.

Zwei junge Meerschweinchen erhalten Semmel in 24-stündiger Bouillonkultur getränkt. Am 3. Tag stirbt eines der beiden Tiere durch eine Stallinfektion an Pseudotuberculosis rodentium.

Das andere Meerschweinchen bekommt am 4. Tag noch $1^1/_2$ ccm Bouillonkultur mit grünem Futter. Am 12. Tag ist das Tier apathisch und schleppt den linken Hinterfuß nach; am 13. Tag Exitus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zwei Kaninchen blieben nach zweimaliger Verfütterung mit Bouillonkultur noch nach 5 Wochen gesund und wurden dann für Injektionsversuche verwendet.

Bei den Verfütterungstieren ergab sich folgender Obduktionsbefund: Im Dünn- und Dickdarm sind zahlreiche, bis an die Serosa heranreichende flache Geschwüre und ein hämorrhagisch-eitriger Darmkatarrh. Die Milz ist von miliaren bis stecknadelkopfgroßen Abszeßchen übersät. Einzelne Tiere haben auch kleine Abszeßchen in den Lungen. Aus der Milz und aus dem Herzblut eines jeden Tieres gewannen wir stets Reinkulturen des besprochenen Mikroorganismus. Bei der Ratte und dem Meerschweinchen wich der Befund ein wenig ab, da es hier auch zu Peritonitis gekommen war, welche sich durch die zähdickflüssige und glasig-schleimige Beschaffenheit des Eiters auszeichnete.

Außerdem fand sich beim Meerschweinchen ein Oesophagopharyngealabszeß (Reinkultur!), bei der Ratte entzündliche Schwellung und Rötung sämtlicher Lymphdrüsen.

Injektionsversuche: Je 2 Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen bekamen $^1/_2$ ccm Bouillonkultur subkutan unter die Rückenhaut, und $^1/_2$ ccm intraperitoneal eingeimpft.

Die subkutan behandelten Tiere bekamen an der Impfstelle deutlich sichtbare Abszesse und gingen nach wenigen Tagen ein, und zwar die Mäuse nach 2, Ratten nach 4 und Meerschweinchen nach 5 Tagen. Ein Kaninchen unter die Bauchhaut mit $1^1/_2$ ccm Bouillonkultur injiziert, bekam einen langdauernden Abszeß und ging an einer interkurrierenden Stallinfektion — an Pseudotuberculosis rodentium — ein.

Von den intraperitoneal infizierten Tieren gingen die Mäuse nach 24 Stunden, die Ratten nach 3mal 24, die Meerschweinchen nach 4mal 24 Stunden ein.

Der Obduktionsbefund ergab bei den subkutan geimpften Tieren meist nur subkutan gelegene, ausgebreitete Abszesse, die von hellgelbem, dickem Eiter erfüllt waren. Im Darm fand sich ein hämorrhagisch-schleimiges Exsudat. In den meisten Fällen konnten wir kleine Abszesse in der Milz nachweisen. Außerdem fand sich stets Schwellung der regionären-inguinalen oder axillaren Lymphdrüsen, je nachdem ob die Injektion in die Rückenhaut gegen den Hals zu oder in die Bauchhaut gegen die Inguinalgegend gemacht wurde.

Die intraperitoneal geimpften Tiere zeigten bei der Sektion ein dickschleimiges gelbes zähes Exsudat am Peritoneum, Milzabszesse, bedeutende Schwellung der Lymphdrüsengruppen im Mesenterium und in inguine. Lungen- und Leberabszesse waren auch häufig, ebenso wie kleine in der Serosa und Muscularis gelegene kleine Abszeßchen des Dünn- und Dickdarms. Bei Ratten beobachteten wir nicht selten ausgebreitete Nierenabszesse in großer Zahl, teils in der Rinde, teils aber auch im Mark gelegen.

Während Ratten dies Verhalten bei allen Injektionsarten zeigten, boten andere Versuchstiere das Verhalten nicht dar.

Kaninchen, die sich dem Ausspruch vieler Autoren zufolge gegenüber dem Micrococcus tetragenus refraktär verhalten sollen, zeigten sich bloß bei dem Verfütterungsversuch (Grünfutter übergossen mit 5 ccm 24-stündiger Bouillonkultur) gegen unsere Sarcina tetragena unempfindlich, bei den Injektionsversuchen hingegen traten schwere Erkrankungen ein.

Ein subkutan mit 3 ccm 28-stündiger Bouillonkultur unter die Bauchhaut geimpftes Kaninchen bekam an der Impfstelle einen hühnerei-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

großen langdauernden Abszeß, aus dessen Eiter wir Sarcina tetragena in Reinkultur züchteten. Ein Tier, dem 1 ccm 24-stündiger Bouillonkultur intravenös (Ohrvene) eingespritzt wurde, geht nach 2mal 24 Stunden ein. Die Sektion ergibt miliare Abszeßchen in allen parenchymatösen Organen, hämorrhagisches dünnflüssiges Exsudat im ganzen Magen-Darmextrakt.

Bei sämtlichen verendeten Tieren legten wir Kulturen aus dem Herzblut sowie aus den Abszessen an und fanden ausnahmslos in jedem Fall Reinkulturen der Sarcina tetragena. Die Kulturen glichen denen aus dem Hirneiter und der Originalcerebrospinalflüssigkeit gewonnenen.

Die zu Vergleichszwecken benutzten Stämme von Micrococcus tetragenus (Dr. W. Kern) und Original Sauerbeck-Sarcine (Dr. H. Dostal) zeigten beim Tierversuch ein ähnliches, keinesfalls aber ein identisches Verhalten, wie unsere Sarcina tetragena.

In erster Linie fallen die Virulenzunterschiede auf; es gelang uns nicht bei den Vergleichsstämmen selbst bei dreimaliger Passage, den gleichen Grad der Virulenz wie bei unserer zu gewinnen.

Die Fütterungsversuche mit beiden Stämmen versagten bei Mäusen und Meerschweinchen völlig. Nach 34 Tagen waren die Tiere noch in vollster Gesundheit und wurden dann für weitere Versuche verwendet. 2 Mäuse wurden obduziert, zeigen aber gar keine Veränderungen.

Injektionsversuche mit Micrococcus tetragenus: 2 subkutan geimpfte Mäuse ($^1/_2$ ccm 24-stündiger Bouillonkultur unter die Rückenhaut) gehen nach 5 und 6 Tagen ein.

Die Sektion ergibt dickflüssiges, eitriges gelbes Exsudat in einem die ganze linke Flanke einnehmenden Abszeß. Milzschwellung und Schwellung der axillaren und inguinalen Lymphdrüsen.

Aus dem Herzblut wurde ein grampositiver, an Staphylokokken erinnernder kapselloser Micrococcus tetragenus gezüchtet.

Zwei Mäuse werden intraperitoneal ($^1/_2$ ccm 24-stündiger Bouillonkultur) geimpft und verenden nach 48 Stunden. Bei der Sektion fanden wir eine diffus eitrige Peritonitis. Leber und Milz sowie die Darmserosa sind von einer dünnen fibrinösen Eiterschicht umgeben. Parenchymatöse Degeneration der Organe.

Ein Meerschweinchen, das unter gleichen Bedingungen behandelt wurde, ging bei subkutaner Impfung nach 8, ein Meerschweinchen und eine Ratte bei intraperitonealer, nach $6^1/_2$ und $4^1/_2$ Tagen, ein. Die Obduktionsbefunde stimmten mit den oberen überein, ebenso die Kulturergebnisse.

Um eine Spur virulenter zeigte sich die Original-Sauerbeck-Sarcine.

Von je 2 zu Fütterungsversuchen verwendeten Mäusen und Meerschweinchen ging nur eine Maus nach 10 Tagen ein, während die übrigen Tiere am Leben blieben und keiner chronischen Erkrankung verfielen.

Subkutane Injektion: 2 Mäuse und 1 Meerschweinchen ($^1/_2$ ccm 24-stündiger Kultur). Exitus der Mäuse nach 4, des Meerschweinchens nach 7 Tagen.

Sektionsbefund: Abszeß an der Impfstelle; zähschleimiger, blaßgelber Eiter in demselben. Schwellung und Rötung der regionären Lymphdrüsengruppen. Bei allen 3 Tieren bis stecknadelkopfgroße Milzabszeßchen.

Im Abstrichpräparat sowie im Herzblut grampositive Tetraden, die keine Kapselbildung aufweisen und weit kleiner sind als unsere Sarcine-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

würfel. Kulturell: Reinweiße, ganz leicht erhabene, kleine Kolonieen, die kein Friedländer-artiges Verhalten zeigen:

Intraperitoneale Injektion: 2 Mäuse, 1 Meerschweinchen und 1 Ratte ($^1/_2$ ccm 24-stündiger, bereits von einer Passage stammenden, Bouillonkultur).

Sektionsbefund der nach $3^1/_2$ und 4 Tagen eingegangenen Mäuse: Diffuse eitrige Peritonitis, Milz- und Lymphdrüsenschwellung, sowie einzelne disseminierte Abszeßchen der Milz.

Das Meerschweinchen, das am 6. Tag, und die Ratte, die nach $4^1/_2$ Tagen einging, boten denselben Obduktionsbefund dar.

Im Abstrichpräparat der intraperitoneal geimpften Maus fanden sich gleichfalls wieder die grampositiven Tetraden, die eine Andeutung einer zarten Kapselhülle aufwiesen. Aus dem Herzblut wurde die Sarcine in Reinkultur gezüchtet.

Zur besseren Uebersicht über die Ergebnisse bei den Tierversuchen möge folgende Tabelle dienen:

	Sarcina tetragena				Sarcina mucosa (Sauerbeck)				Micrococcus tetragenus			
Tiergattung	Mäuse	Ratten	Meerschweinchen	Kaninchen	Mäuse	Ratten	Meerschweinchen	Kaninchen	Mäuse	Ratten	Meerschweinchen	Kaninchen
Verfütterung	$3-5^1/_2$	12—17	13	interkurr. Erkrankung	10	—	—	—	—	—	—	—
Subkutane Injektion	2	4	5	chron. Erkrankung	4	—	7	—	5	—	10	—
Intraperitoneale Injektion	1	3	4	7	3	$4^1/_2$	6	—	$3^1/_2$	$4^1/_2$	$6^1/_2$	—
Intravenöse Injektion	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—

Daraus ersehen wir, daß es sich bei dem von uns aus dem Meningitiseiter reingezüchteten Mikroorganismus um ein sehr virulentes Bakterium handelt, dessen Virulenz nach 3 Monaten noch keine Abschwächung zeigte.

Wir haben es schon vorweggenommen, den Mikroorganismus Sarcina tetragena zu nennen und wollen jetzt erst die gewonnenen Tatsachen für die Richtigkeit unserer Diagnose verwerten.

Zu den hervorstechendsten Eigentümlichkeiten unseres Mikroorganismus gehören die Würfel- und Paketbildung sowie die Schleimkapselbildung und die ungewöhnliche Größe.

Würden diese rein morphologischen Eigentümlichkeiten auch hinreichen, daß Bakterium als Sarcina zu identifizieren, so wird dies durch das biologische und kulturelle Verhalten nur noch bestätigt werden.

Dazu gehört das schleimige „Friedländer-ähnliche" Wachstum auf festen Nährböden, die sehr bedeutende Pathogenität für die gebräuchlichen Laboratoriumstiere usw.

Unseren Mikroorganismus dem Micrococcus tetragenus zuzurechnen, wäre ein prinzipieller Fehlschritt. Wohl sind seine allgemeinen Eigenschaften die gleichen wie die des Micrococcus tetragenus, allein das Wesentliche — die Würfelbildung — bestimmt schon von vornherein seine Klassifizierung als Sarcine.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Anders steht es mit der Sarcina mucosa nova species (Sauerbeck), mit der unsere Sarcine völlig identisch ist, ohne daß wir uns entschließen könnten, ihr dieselbe Bezeichnung beizulegen. Denn wir sehen in der Sauerbeckschen Sarcine keine neue Species, vielmehr im besten Falle eine Varietät einer Sarcina tetragena. Aber auch das ist eigentlich schon zu weit gegangen, da Sauerbeck selbst nach einer einjährigen Beobachtungsdauer das Verschwinden der Schleimkapsel feststellen konnte und wir an der Original-Sauerbeckschen auch nicht jene auffallend schleimige Beschaffenheit, die allenfalls zur Zeit, als Sauerbeck sie aus dem Sputum züchtete, bestanden hatte, finden konnten. Wollte man aber doch zum Ausdruck bringen, daß eine Varietät — nicht eine Species vorliegt, so könnte man etwa von einer „Sarcina tetragena mucosa" sprechen. Allein wir halten diese Bezeichnung nach den allgemeinen Nomenklaturgebräuchen weder für richtig noch auch für wichtig. Denn es könnte genügen, ein für allemal festzustellen, daß die Sarcina tetragena unter Umständen einen stark schleimigen Charakter haben kann, der wohl temporär, aber nicht dauernd erhalten bleibt.

Bei der großen Aehnlichkeit, die ein schon älterer Stamm der sogenannten Sauerbeckschen Sarcine mit dem Micrococcus tetragenus hat, mag es nicht so selten vorgekommen sein, daß eine solche Sarcine für einen Tetragenus gehalten wurde. Denn nur so könnte man es erklären, daß in der Literatur kein einziger Fall von Sarcinenerkrankung mitgeteilt ist. Die Menschenpathogenität des Mirococcus tetragenus und eo ipso auch die der Sarcina tetragena wird von manchen Autoren nicht anerkannt, wiewohl Tetragenus-Erkrankungen, besonders in der französischen Literatur, häufig genug angetroffen werden.

So beschreibt Viquerat (6) den Micrococcus tetragenus als Eitererreger bei einem Halsabszeß; Boutron (7), der den Micrococcus tetrag. aus einem Brustdrüsen- und Halsabszeß isolierte, bezeichnete ihn als „septicus".

Looten et Qui (8) berichten über ein Wochenbettfieber, hervorgerufen durch Micrococcus tetragenus, Cavazzani und Luzatto (9) über eine eitrige Pleuritis. Chauffard und F. Ramond (10) schildern 2 letal verlaufene Fälle von Sepsis, Castaigne (11) einen offenen Beinbruch und daran anschließende Tetragenus-Pleuritis.

Faisans und Le Damany (12) fanden Tetragenus-Kokken (Mischinfektion!) im Blut bei Pleuritis, Anginen etc. In der Mundhöhle und am Schädel überhaupt wurden Tetragenus-Infektionen nachgewiesen von Karlinski (13), Park(?) (14), Kapper (15) und Neuhaus (16) und J. Lartigan (17); K. Ziegler (18) beschreibt eine Sepsis nach Tetragenus-Angina, Delcarde (19) und Bosc und Galarielle bei Bronchopneumonie.

Ueber eine Peritonitis, entstanden bei Durchwanderung(?) des Tetragenus durch die Darmwand, berichtet Delalande (21); R. Müller (22) über einen appendicitischen Abszeß, Bosc (23) über eine durch Verschlucken eines bronchopneumonischen Sputums entstandene Enterocolitis mit nachfolgender Tetragenus-Peritonitis. Arullani (24) und Brugnola (25) halten den Microc. tetragenus für den Erreger einer intestinalen Anämie; Boni (26) fand ihn bei Osteomyelitis.

Bei Meningitis — diese interessiert uns in Anbetracht unseres Falles am meisten — fanden bisher nur wenige Autoren den Micrococcus tetragenus. Und von diesen ist z. B. das, was Greiwe, Fachler,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mitchell und Hellmann (27) in einer gemeinsamen Arbeit beschreiben, wissenschaftlich kaum verwertbar, da nur eine flüchtige mikroskopische, aber keine kulturelle Untersuchung vorliegt.

Etwas genauer ist der Fall von Pende (28) untersucht, der aus der Lumbalflüssigkeit einer Meningitis Reinkulturen von Micrococcus tetragenus züchtete. Dieser Fall ist unvollständig, weil nach dem Tode die Sektion unterbleiben mußte. Einen an unseren erinnernden Fall finden wir bei Besançon (29): eitrige Meningitis mit dem sicheren Nachweis von Micrococcus tetragenus und Bestätigung der Diagnose bei der nach dem Tode ausgeführten Obduktion.

Endlich erwähnen wir noch Catola (30), der eine Poliomyelitis, hervorgerufen durch Micrococcus tetragenus, beschreibt, bei einem Patienten, der gleichzeitig an Blennorrhöe und Lues erkrankt war.

An dieser Stelle sei nochmals betont, daß es sich bei allen hier angeführten Fällen um den Micrococcus tetragenus handelt und daß von Sarcina tetragena nirgends die Rede ist. Auch sind hiermit nicht alle Fälle erschöpft, sondern es gibt noch Fälle beim Menschen, die wir nicht angeführt haben, und die Fälle von Tetragenus-Infektion beim Tier; wie z. B. Altana (31) über einen beim Meerschweinchen isolierten Micrococcus tetragenus tardissimus mit geringer Kapselbildung berichtet. Teissier, Boutron, Bosc und Galarielle, Karlinski (32) und Lode (33) besprechen gleichfalls den Tetragenus beim Tier, und zwar bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Steinmarder, Vögel (Tauben), grauen Mäusen etc.

Im großen und ganzen ist dies die Literatur der Tetragenusfrage. Der größere Teil der Fälle ist wegen mangelhaften Studiums wissenschaftlich kaum verwertbar.

Bemerkenswert erscheint es, daß man gerade in der deutschen bakteriologischen Literatur diesbezüglich so wenig Material findet, während die ausländische, zumal die französische und italienische Literatur einen weit größeren Schatz an einschlägiger Literatur aufweist.

Von Interesse für uns scheint es, da uns ja ein Fall von Meningitis beschäftigte, daß gerade bei Hirnprozessen die Tetragenus-Kokken am allerseltensten gefunden wurden, Sarcinen jedoch überhaupt nicht.

Und die Wichtigkeit des Falles ist darin gelegen, als hiermit die Ansicht vieler, daß der Tetragenus-Coccus implicite die Sarcina tetragena für Menschen nicht pathogen wären, entschieden widerlegt erscheint.

Etwa die Baumgartens, der in seinem Lehrbuch sagt:

„Die Tetragenus-Kokken sind auch für die menschliche Pathologie insofern von einiger Bedeutung, als die Hauptfundstelle derselben die Wandung phthisischer Kavernen ist. Mit dem Kavernensekrete mischen sie sich in mehr oder weniger großer Zahl dem phthisischen Sputum bei. Ob ihre Anwesenheit im Kavernensekret einen schädlichen Einfluß hat, ist zweifelhaft, da sichere Beweise einer pathogenen Wirksamkeit des in Rede stehenden Coccus beim Menschen nicht erbracht sind. In der Literatur finden sich zwar mehrfach Betrachtungen angeführt, in welchen dieser Coccus als Erreger von Abszessen, eitrigen Entzündungen seröser Häute, sogar von septischen Allgemeinerkrankungen aufgetreten sein soll, doch ermangle diese Beobachtung der sicheren Beweiskraft, da für keine derselben die etwaige Anwesenheit von pyogenen Staphylo- und Streptokokken in exakter Weise ausgeschlossen ist.

Ich selbst habe niemals den Micrococcus tetragenus im Innern der Organe oder im Blute des Menschen gefunden und muß daher bis auf weiteres die Menschenpathogenität derselben in Frage stellen."

Diese Worte beziehen sich selbstverständlich auch auf die Sarcina tetragena und scheinen durch unsern Fall eben einwandfrei widerlegt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Epikrise.

Fassen wir zum Schluß noch einmal zusammen, was sich bei dem Studium unseres Falles aus der Sarcinenfrage ergeben hat, so können wir in wenigen Sätzen folgendes sagen:

1) Der von uns untersuchte Fall stellt eine durch eine echte Sarcina tetragena hervorgerufene Meningo-encephalitis und -myelitis purulenta dar, die einen sehr bösartigen raschen Verlauf nahm. Der Ausgangspunkt der Erkrankung kann nicht festgestellt werden.

2) Durch diesen Fall ist der sichere Beweis erbracht, daß die Sarcina tetragena für die menschliche Pathologie von Bedeutung ist; sie wurde aus dem Eiter als einziger Erreger in Reinkultur gezüchtet.

3) Es ist von prinzipieller Wichtigkeit, die Sarcina tetragena vom Micrococcus tetragenus streng auseinanderzuhalten; denn es steht außer Zweifel, daß der Micrococcus tetragenus fakultativ Sarcinepakete zu bilden imstande ist; aber es ist ebenso sicher, daß die echte Sarcina keine Tafelkokken zu bilden pflegt. Aus diesem Grund eben ist man nicht berechtigt, die beiden Mikroorganismen Sarcina tetragena und Micrococcus tetragenus zu identifizieren.

4) Der Unterschied der beiden Mikroorganismen ist ein wesentlich morphologischer und kultureller. Im Tierkörper jedoch ist der Unterschied der beiden, abgesehen von der stärkeren Virulenz der Sarcina tetragena kaum nennenswert.

5) Alle gebräuchlichen Laboratoriumstiere sind für die Sarcina tetragena empfänglich und verfallen bei jeder Infektionsart einer letal endigenden Allgemeinerkrankung.

Literaturangaben.

1) Migula, siehe Lehmann und Neumann (2).
2) Lehmann und Neumann, Atlas u. Grundriß der Bakteriol. 1910.
3) Koch, Mitt. aus d. Kais. Gesundh.-Amt. Bd. 2.
4) Gaffky, Langenbecks Arch. Bd. 28. p. 500.
5) Sauerbeck, Sarcina mucosa nova species. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Org. Bd. 56. 1909. p. 289.
6) Viquerat, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 411.
7) Boutron, Recherches sur le Micrococcus tetragenus septicus etc. [These.] Paris 1893.
8) Looten et Qui, Infection puerpérale prolongée. (Ann. de Gyn. et d'Obst. 1909. p. 134.)
9) Carazzani und Luzzatto, Reform. med. 1903, No. 10.
10) Chauffard et Ramond, F., Deux cas mortels de septic. tetrag. (Arch. de méd. expér. 1896.)
11) Castaigne, Pleurésie purul. et sept. mortelle. (Bullet. de la soc. anat. de Paris. 1897.)
12) Farisans et de Damany, Sem. méd. 1897.
13) Karlinsky, Centralbl. f. Bakt. Bd. 7. 1890.
14) Park und Boswell, Med. News. Vol. 53. 1888.
15) Kapper, Wien. med. Presse. 1890. No. 27.
16) Steinhaus, Zeitschr. f. Hyg. Bd. V. H. 3.
17) Lartigan, A. J., Philadelphia med. Journ. 1899. Vol. III. p. 899.
18) Ziegler, K., Münch. med. Wochenschr. 1908. p. 2487.
19) Delearde, Gaz. hebd. de méd. No. 54. p. 637.
20) Bosc et Galavielle, Rech. sur le Micr. tetr. etc. (Arch. de méd. expér. et d'anat. path. T. 11. 1896. No. 1.)
21) Delalande, Contribution à l'étude du Micr. tetr. [These.] Paris 1899.
22) Müller, R., Wien. klin. Wochenschr. 1904. p. 815.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

23) Boschi et Belley, Bull. d. sc. med. d. Bologna. Ser. 7. Vol. 8. 1897.
24) Arullani, Gaz. d. Osp. e del. Clin. 1905. No. 85. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 42.)
25) Brugnola, Riform. med. 1906. p. 60.
26) Boni, Gaz. d. Osp. e. d. Clin. 1906. No. 72.
27) Geiwe, Fachler, Mitchell und Hellmann, Philadelphia monthly med. Journ. 1899. Vol. 1.
28) Pendè, N., Policlinico. Ser. Prat. 1907.
29) Besançon, M. F., Méningite suppurée localisée due au microcoque tetragène. (Sem. med. 1898. p. 40.)
30) Catola, Gaz. hebd., 1897.
31) Altana, Ueber einen von Meerschweinchen isosierten Tetragenus. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 48.)
32) Lode, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 29. p. 298.
33) v. Baumgarten, Lehrbuch der pathog. Mikroorg. Leipzig 1911.

Nachschrift. Lange nach Fertigstellung dieser Arbeit kam uns die Mitteilung von Burkhardt (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 70. H. 3. p. 417) über eine menschenpathogene Sarcina tetragena in die Hände. In dieser Arbeit verfällt jedoch der Autor demselben Fehler, wie alle diejenigen, die die Sarcina tetragena mit dem Micrococcus tetragenus identifizieren.

Wir haben in unserer Arbeit — so glauben wir, den Standpunkt genügend präzisiert, daß die Identifizierung der beiden Mikroorganismen unrichtig ist und Verwirrung angerichtet hat. Burkhardt hat es, wie wir, mit einer echten Sarcine zu tun. Im übrigen decken sich meine Befunde mit den seinen fast völlig.

Nachdruck verboten.

Wie lange widersteht das Wutvirus in der Erde, an der Luft und in der Kälte?

[Aus dem Institute für Allgem. Pathologie und Therapie der Universität Kolozsvár (Ungarn) (Vorstand: Prof. Dr. Joseph v. Lőte).]

Von Privatdozent und Adjunkt Dr. **Daniel Konrádi.**

Der Ausgangspunkt der hier folgenden Untersuchungen war eine an das Institut am 8. August 1899 eingegangene Anfrage, als ein Stuhlrichter den Kadaver einer Katze mit der Frage einsandte: War die Katze wutkrank oder nicht? Wann die Katze zugrunde gegangen war, darüber konnten wir nähere Daten nicht erfahren. Bei der Untersuchung sahen wir, daß dieselbe ganz verfault und stinkend war. Es wurde aus ihrem verlängerten Marke ein Kaninchen subdural infiziert, obwohl wir fürchteten, daß das Tier an Septikämie vor der Zeit zugrunde gehen würde. Es wurde aber nach Sitte unseres Institutes aus der Emulsion vor der Inokulation eine Aussaat auf Agar gemacht, die steril blieb. Das Kaninchen zeigte während einer Beobachtungsdauer von 74 Tagen gar keine Krankheitserscheinungen, woraus gefolgert wurde, daß die fragliche Katze nicht wutkrank war. Wenn wir jetzt in einer gleichen Frage Antwort geben müßten, könnten wir das nach einer so kurzen Beobachtungsdauer nicht tun, weil wir seitdem in mehreren Untersuchungsserien, welche aus anderen Gründen unternommen wurden, zu dem Schlusse kamen, daß die Wutkrankheit beim Kaninchen manchmal nach einem, ja sogar nach $1^1/_2$ Jahren erscheinen kann.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zum zweiten Male hatten wir am 7. März 1907 Gelegenheit gehabt, mit verfaultem Gehirn Untersuchungen anzustellen. Ein Hund verendete am 2. März, da aber der Behörde-Tierarzt abwesend war, konnte die amtliche Untersuchung erst nach 5 Tagen unternommen werden und so gelangte das Gehirn in ziemlich verfaultem Zustande in das Institut. Die Aussaat blieb wieder steril. Das aus dem verlängerten Mark subdural infizierte Meerschweinchen ging am 23. Tage nach einer Krankheitsdauer von 4 Tagen, das in gleicher Weise inokulierte Kaninchen aber erst nach 160 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut ein. Daß das Tier wirklich an Wut eingegangen ist, das bewies nicht nur der Befund der Negrischen Körperchen, sondern auch das Tierexperiment, da das aus diesem Kaninchen subdural infizierte Meerschweinchen nach 16, das Kaninchen aber nach 140 Tagen an typischer Wut eingingen.

Zum dritten Male hatten wir am 7. Mai 1907 mit einem 3 Tage früher zugrunde gegangenen und verfaulten Gehirn eines Hundes Untersuchungen begonnen. Mit dem Mikroskop wurden Streptobacillen und Negrische Körperchen gefunden. Das mit dem verlängerten Mark subdural infizierte Meerschweinchen ging nach 19, das Kaninchen nach 21 Tagen, und zwar nach einer Krankheitsdauer von 3 resp. 4 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut ein.

Zum vierten Male konnten wir am 11. August 1908 das Gehirn eines in Nyiregyháza (ca. 400 km weit) 3 Tage früher verstorbenen Menschen untersuchen, welches der großen Sommerwärme halber in ziemlich verfaultem Zustande anlangte. Die Aussaat blieb aber steril. Im Ammonshorn wurden Negrische Körperchen gefunden. Das mit der Gehirnemulsion subdural inokulierte Kaninchen ging am 16. Tage nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen, das intramuskulär infizierte Meerschweinchen aber erst nach 28 Tagen nach einer gleichen Krankheitsdauer an typischer Wut ein.

Der fünfte Fall ereignete sich am 1. April 1910. Ein fremder Hund taumelte am 24. März in den Hof eines Mediziners. Das Tier war traurig, wollte nicht fressen. Am nächsten Tage schnappte es nach den Katzen und Händeln, am dritten Tage biß es die Großmuttar des Mediziners und die im Hofe sich aufhaltenden Katzen, am 27. März verendete es. Der sich mit dieser Frage nicht befassende junge Mediziner verscharrte den Hund, exhumierte denselben jedoch nach 3 Tagen auf das Mahnen anderer und übergab den Kadaver dem pathologisch-anatomischen Institute, von wo derselbe am 31. März zu uns überführt wurde. Bei der Untersuchung, die 5 Tage nach dem Tode des Tieres unternommen wurde, war das Tier ganz verfault und stinkend, im Ammonshorn sahen wir viele Negrische Körperchen. Aus dem verlängerten Marke wurde teils mit Salzlösung, teils nach Marx mit 1-proz. Karbollösung eine Emulsion bereitet und aus derselben je ein Meerschweinchen und ein Kaninchen unter die harte Hirnhaut resp. aus der Karbolemulsion ein Meerschweinchen subkutan infiziert. Die Aussaat blieb steril. Alle vier Tiere gingen unter den typischen Erscheinungen der Wut ein, und zwar die zwei Kaninchen nach 18, das subdural infizierte Meerschweinchen nach 20, das subkutan geimpfte nach 28 Tagen.

Der sechste Fall kam am 1. Dezember 1911 zur Untersuchung. Ein 10-jähriger Knabe wurde im pathologisch-anatomischen Institute seziert, der auf der internen Klinik in bewußtlosem Zustande und zwischen Krämpfen im Laufe von 3 Tagen starb. Da bei der Sektion spezifische Veränderungen nicht gefunden wurden, wurde der Verdacht auf Wut-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

krankheit geschöpft. Auf ihren Wunsch wurde daher aus dem verlängerten Marke ein Meerschweinchen und ein Kaninchen subdural infiziert. Dies konnte jedoch aus äußeren Gründen erst 5 Tage nach dem Tode vorgenommen werden, als das Gehirn schon in Fäulnis überging. Auf der Aussaat entwickelten sich Bacillen und Kokken. Das Meerschweinchen ging unter den typischen Erscheinungen der Wut nach einer Krankheitsdauer von 24 Stunden am 22. Tage zugrunde, das Kaninchen blieb jedoch sehr lange am Leben, und es entwickelte sich bei demselben ein Krankheitsbild, welches v. Lőte unter dem Namen „lyssa recurrens" beschrieben wurde. Wir konnten im ganzen 4 solcher rekurrenten Fieberanfälle beobachten, und schließlich verendete das Tier unter den typischen Erscheinungen der paralytischen Wut nach 411 Tagen mit einem Gewichtsverlust von 550 g. Im Ammonshorn konnten wir viele Negrische Körperchen nachweisen, die Aussaat blieb steril.

Diese Beobachtungen geben uns Veranlassung, diese Frage auch experimentell eingehender zu untersuchen, und zwar um so mehr, da in der diesbezüglichen Literatur sehr widersprechende Resultate zu finden sind.

Die erste diesbezügliche Beobachtung stammt aus dem Jahre 1882 von Pasteur, Chamberland, Roux und Thuillier. Nach ihrer Beobachtung war das Gehirn eines an Wut verendeten Tieres, welches bei einer Temperatur von 12° gehalten wurde, nach 3 Wochen noch virulent. Galtier untersuchte am 25. 11. 1887 das Gehirn eines Hundes, welcher 16 Tage früher erlag und 15 Tage verscharrt war, und fand es noch virulent, da der aus dem verlängerten Marke subdural infizierte Hund am 12. Tage nach der Inokulation die Wut bekam. In einer anderen Mitteilung teilte Galtier noch im selben Jahre mit, daß das Gehirn des Kaninchens nach einer Fäulnis von 15, dasjenige des Schafes nach einer von 31 und dasjenige des Hundes nach einer solchen von 44 Tagen noch virulent ist. Nach Russo Travali und Brancaleone widersteht das Wutvirus in den verscharrten Kadavern 38, in den an der Luft verfaulenden aber nur 21 Tage lang. Mergel fand das verfaulte Gehirn eines an Wut eingegangenen Wolfes nach 14 Tagen noch virulent. Kempner erwähnt in einer Mitteilung betreffs der geringen Widerstandsfähigkeit des Wutvirus gegen Fäulnis einige Versuche, die mit dem Marke solcher Kaninchen angestellt wurden, die einige Tage in der heißen Sommerzeit in einem Stalle liegen geblieben waren, die erwiesen, daß die Fäulnis schon nach 2 bis 3 Tagen derart vorgeschritten ist, daß nicht nur die subdural, sondern auch die intramuskulär infizierten Kaninchen an Sepsis eingingen. Nach Mazzei erhält sich das Wutvirus bis nach einer 40-tägigen Verfaulung virulent, wenn es filtriert in das Peritoneum und bis 63 Tage lang, wenn es direkt in die Vorderkammer des Auges eingeimpft wird. Jirnoff impfte 2 Kaninchen mit etwas zersetztem und 16 mit ganz zersetztem Gehirn. Unter diesen ging eines an Septikämie und 8 an Wut zugrunde. Jirnoff bemerkt noch, daß die Verwesung die Virulenz herabsetzt. Nicolle empfiehlt für solche Fälle, das Gehirn auf 48 Stunden in steriles Glyzerin zu legen. Mit 7 so behandelten verfaulten Gehirnen bekam Nicolle 5 positive Resultate, eine Septikämie und ein Experiment fiel negativ aus. Remlinger filtriert das schon zersetzte Gehirn durch Berkefeld V-Kerzen und inokuliert erst nachher. So gelang es ihm mit ganz zersetztem Kaninchengehirn bei 7 unter 9 Kaninchen, mit in gleicher Weise zersetztem Hundegehirn in allen 8 Fällen Wut zu erzeugen. In einer anderen Mitteilung fand Remlinger die Gehirne, welche bei etwa 10° aufbewahrt waren, trotz starker Fäulnis bis 72 Tage virulent. Klimmer fand 15 Tage lang faulendes Kaninchenmark noch virulent. Bertarelli untersuchte die Beziehungen zwischen den Virulenzmodifikationen des Wutvirus und den Veränderungen der Negrischen Körperchen und fand, daß eine Verwesung von 11 Tagen an der Luft in etwas feuchtem Raume das Straßenwutvirus nicht zerstört, eine solche von 12—15 Tagen aber sowohl das fixe, als auch das Straßenvirus vernichtet, ohne die Negrischen Körperchen stark zu beeinflussen. Dies beobachtete schon Negri in seiner ersten Mitteilung, wo er sagt: „2—3 und noch mehr Tage nach dem Tode trotz vorgeschrittener Fäulnis bewahrt der von mir beschriebene Mikroorganismus seine Vitalität".

Es beschäftigt sich sehr eingehend mit dieser Frage v. Rátz. Er mußte zweimal das Gehirn von Hundekadavern untersuchen, von denen der eine 12 Tage, der andere 3 Wochen lang verscharrt waren. Die Impfversuche blieben in beiden Fällen erfolglos, woraus er schließen mußte, daß die Tiere nicht von der Wut befallen waren. Er ließ aber die Kadaver der mit Straßenwutvirus geimpften Kaninchen einscharren oder an der Erdoberfläche verfaulen und aus dem faulenden Gehirn Kaninchen subdural, subkutan oder in die Schenkelmuskeln infizieren. Die Verscharrung geschah in einer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tiefe von $^1/_2$—$^3/_4$ m. v. Rátz kam aus seinen Untersuchungen zu dem Schlusse, daß das Wutvirus 14—24 Tage lang der Fäulnis widersteht, schwächt inzwischen aber ab, da die Krankheitssymptome an den infizierten Tieren später erscheinen und länger dauern[1]).

Aus dem oben Angeführten sehen wir also, was für ein großer Unterschied zwischen den einzelnen Angaben ist. Es ist dies jedoch kein Wunder, da die Resulate der unter so verschiedenen Bedingungen unternommenen Versuche miteinander nicht verglichen werden können. Es ist aus den diesbezüglichen Anführungen nicht zu entnehmen — ausgenommen die v. Rátzschen Untersuchungen — wie tief die Kadaver verscharrt waren, wie die Gestaltung des Bodens war, zu welcher Jahreszeit und wie lange nach dem Tode die Verscharrung geschah, ob die Weiterimpfungen mit an fixem oder an Straßenvirus eingegangenen Kadavern vorgenommen wurden, da doch diese Faktoren bei der Vergleichung von großer Wichtigkeit sind. Das Resultat der Probeimpfungen hängt ferner auch vom Tiere ab, welcher zur Infizierung benutzt wurde (Meerschweinchen, Kaninchen, Hund etc.) und von der Art der Probeinfektion (subdural, subkutan, intramuskulär etc.). Die Verfasser erwähnen auch nicht, ob sie in dem verfaulten Gehirn irgendwelche Bakterien gesucht und gefunden haben. Aus diesem Grunde halten wir es für ratsam, unsere Erfahrungen und Untersuchungen zu veröffentlichen, da wir auch auf diese Verhältnisse großes Gewicht legten. Es soll schon im voraus bemerkt werden, daß wir die Fäulnis in der Erde, an der Oberfläche der Erde, im kalten, warmen, trockenen Raume zu jeder Jahreszeit vorgenommen haben, um damit sämtliche im praktischen Leben vorkommende Verhältnisse besser nachahmen zu können.

Exp. I. Ein Kaninchen der 73. Passage, welches nach einer Krankheitsdauer von 4 Tagen am 14. Tage nach der subduralen Infektion unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde ging, wurde am 23. August, 6 Stunden nach dem Tode (während dieser Zeit hielten wir es bei einer Temperatur von 8—10° C) 1 m tief in einen trockenen, lehmigen, schwarzen Boden verscharrt. Nach 7 Tagen ausgegraben, zeigt besonders der Kopf eine Verfaulung; das Gehirn ist erweicht. Aus dem Rückenmark wird eine Emulsion mit Kochsalzlösung bereitet, in welcher die Kultur viele Bakterien zeigte. Es wurde aus dieser Emulsion ein Meerschweinchen und ein Kaninchen subdural infiziert. Das Meerschweinchen ging am 29. Tage nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde und die aus demselben angelegte Kultur blieb steril. Das Kaninchen zeigte anfangs gar keine Krankheitserscheinungen, sein Körpergewicht nahm im 1. Monat um 200 g zu, aber nach 112 Tagen erschienen die typischen Wutsymptome, welche nach einer Dauer von 5 Tagen mit einem Gewichtsverluste von 230 g das Tier töteten. Die aus ihm angelegte Aussaat blieb steril. Es soll bemerkt werden, daß auch die anderen geimpften Kaninchen der 73. Passage, die zur Fortsetzung der Serie dienten und die sofort nach dem Tode geimpft wurden, nach 12—14 Tagen an der Wut eingingen.

Exp. II. Ein Kaninchen der 72. Passage, welches am 12. Tage nach der subduralen Infektion nach einer Krankheitsdauer von 4 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut einging, wurde am 9. August, 1 Stunde nach dem Tode, in demselben Boden, wie das vorige, 1 m tief, verscharrt. Nach 14 Tagen ausgegraben, war die Fäulnis so vorgeschritten, daß sozusagen nur das Skelett übrig geblieben war; von dem Gehirn blieb auch kaum etwas, das Rückenmark war auch ganz erweicht. Die aus diesem Tier angelegte Aussaat zeigte sehr viele Bakterien. Das mit der Rückenmarks-Emulsion subdural infizierte Meerschweinchen ging nach einer Krankheitsdauer von 48 Stunden am 30. Tage unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde. Die aus seinem Gehirn angelegte Aussaat blieb steril. Das ebenfalls subdural infizierte

1) Außer den oben angeführten literarischen Angaben finden wir auch in einer von Motte und Protopopoff im Jahre 1887 erschienenen Mitteilung eine diesbezügliche Erwähnung. Hier beschreiben Verff. einen Mikroben, welcher beim Kaninchen und Hund eine der paralytischen Rabies vollkommen ähnliche Krankheit hervorbringt. Sie hatten einen Wolf ausgegraben, nachdem er 5 Tage in der Erde gelegen hatte. Von diesem Wolfe wurde die Medulla einem Hunde und einem Kaninchen durch Trepanation eingeimpft. Das Kaninchen starb nach 7 Tagen und enthielt im Hirn genau dieselben Stäbchen wie oben. Diese Beobachtung kann ich meinerseits aus leicht zu verstehenden Gründen nicht für beweiskräftig halten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kaninchen fieberte 30 Stunden nach der Impfung, zeigte aber nachher 182 Tage hindurch bei ständigem Körpergewicht gar keine Krankheitserscheinungen; am 183. Tage aber brach die Wut aus, welche es nach 3 Tagen mit einem Gewichtsverlust von 300 g tötet. Die Aussaat blieb steril. Die zur Fortsetzung der Serie aus dem anderen Gliede dieser Passage weitergeimpften Kaninchen gingen nach 14 Tagen an typischer Wut ein.

Exp. III. Das eine Glied der 70. Passage, welches am 14. Tage nach der subduralen Infektion nach einer Krankheitsdauer von 5 Tagen der Wut erlag, wurde 12 Stunden nach dem Tode in demselben Boden 1 m tief verscharrt, und zwar am 16. Juli. 3 Wochen später ausgegraben, zeigte die Fäulnis einen derartigen Fortschritt, daß wir aus dem Gehirne gar nichts und nur von dem Lendenmarke eine zur Probeinokulation nötige Menge fanden. Die aus der Emulsion angelegte Aussaat zeigte verschiedene Bakterien. Das subdural infizierte Meerschweinchen ging am 44. Tage nach einer Krankheitsdauer von 10 Tagen an typischer Wut ein. Die aus seinem Gehirne angelegte Kultur blieb steril. Das ebenfalls unter die harte Hirnhaut inokulierte Kaninchen ging nach einem fiebernden Zustande von 6 Tagen an Sepsis zugrunde. Das andere Glied dieser Passage ging nach 13 Tagen an Wut ein.

Exp. IV. Ein Kaninchen der 66. Passage, das nach der subduralen Impfung am 33. Tage nach einer Krankheitsdauer von 48 Stunden an Wut zugrunde ging, wurde am 10. Juni, 8 Stunden nach dem Tode, in demselben Boden und in derselben Tiefe, wie die vorherigen begraben. Nach 4 Wochen ausgegraben, waren die Knochen teils in den Gelenken nicht mehr zusammenhängend, der Schädel alleinstehend, die Weichteile waren zerfallen, der untere Teil der Wirbelsäule in allein stehenden Wirbeln, der Rückenteil der Wirbelsäule war noch zusammenhängend und aus diesem gelang es uns, eine zur Weiterimpfung nötige Menge des Rückenmarkes zu entnehmen, aus welcher mit physiologischer Kochsalzlösung eine Emulsion bereitet wurde. Die Aussaat zeigte sehr verschiedene Bakterien. Das subdural infizierte Meerschweinchen ging nach einer Krankheitsdauer von 9 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut am 42. Tage zugrunde. Die aus demselben angelegte Aussaat blieb steril. Das subdural inokulierte Kaninchen zeigte anfangs gar keine Krankheitserscheinungen. Am 107. Tage ging das Tier nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen mit einem Gewichtsverluste von 300 g unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde. Die zur Fortsetzung der Serie aus dem anderen Gliede dieser Passage weitergeimpften Kaninchen gingen am 14. resp. 17. Tage, ein Meerschweinchen am 8. Tage an Wut zugrunde.

Exp. V. Das eine Glied der 67. Passage, welches nach der subduralen Inokulation am 17. Tage an typischer Wut einging, wurde am 6. Juni, 24 Stunden nach dem Tode, während welcher Zeit es bei einer Temperatur von 12—16° C stand, in denselben Boden 1 m tief verscharrt. Nach 5 Wochen ausgegraben, fanden wir Weichteile gar nicht; auch keine Spur von Gehirn. Knochen alle alleinstehend, nur aus dem Rückenteile des Markes konnten wir eine zur Weiterimpfung nötige Menge gewinnen, aus welcher eine der gewöhnlichen gleich dicke Emulsion bereitet wurde. Die aus dieser Emulsion angelegte Aussaat zeigte sehr viele Bakterien. Das subdural inokulierte Meerschweinchen ging nach einer Krankheitsdauer von 9 Tagen am 43. Tage an reiner Wut zugrunde. Das auf gleiche Weise geimpfte Kaninchen zeigte vom 6.—10. Tage nach der Impfung eine Temperaturerhöhung; nach Verlauf derselben fühlte sich das Tier ganz wohl, am 90. Tage brach aber die Wut aus, welche nach einer Dauer von 4 Tagen das Tier tötete. Die zur Fortsetzung der Serie weitergeimpften Kaninchen erlagen am 12. resp. 13. Tage unter den typischen Wuterscheinungen.

Exp. VI. Das eine Kaninchen der 64. Passage, das im Laufe von 21 Tagen an Wut zugrunde ging, wurde am 4. Mai 14 Stunden nach dem Tode in demselben Boden 1 m tief begraben. 6 Wochen nachher ausgegraben, fanden wir bloß alleinstehende Knochen; den zur Impfung nötigen Stoff jedoch nicht.

Exp. VII. Das eine Glied der 65. Passage, welches 18 Tage nach der subduralen Inokulation einging, wurde am 14. Mai 6 Stunden nach dem Tode in demselben Boden 1 m tief begraben. 7 Wochen später ausgegraben, fanden wir bloß Knochen und konnten deshalb keine Weiterimpfung vornehmen.

Exp. VIII. Das eine Kaninchen der 63. Passage, das am 12. Tage nach der subduralen Injektion zugrunde ging, wurde am 16. April in derselben Weise begraben. Nach 3 Monaten ausgegraben, wurden nur Knochen gefunden. Weiterimpfung konnte nicht vorgenommen werden.

Exp. IX. Das eine Glied der 54. Passage, welches 19 Tage nach der subduralen Infektion an typischer Wut zugrunde ging, wurde nicht verscharrt, sondern an einem Orte gehalten, dessen Temperatur im 1. Monat zwischen +2 und +5° C, im 2. Monat zwischen +5 und +7°, schließlich im 3. Monat zwischen +7 und +10° C wechselte. Nach 3 Monaten war es derartig stinkend, daß man kaum in der Nähe stehen konnte. Wir konnten nur aus dem Rückenmarke eine Emulsion bereiten, in welcher die Kultur Bacillen und Kokken zeigte. Das subdural inokulierte Meerschweinchen bekam die Wut am 17. Tage und ging nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen daran zugrunde. Das unter die harte Hirnhaut infizierte Kaninchen erlag nach 278 Tagen an typischer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wut, und zwar nach einer Krankheitsdauer von 5 Tagen. Die aus beiden angelegte Aussaat blieb steril. Um zu sehen, ob das Lyssavirus während dieser langen Zeit keine Aenderung erlitten hatte, wurde aus ihm ein Meerschweinchen subdural infiziert. Dieses Tier ging nach 6 Tagen an typischer Wut zugrunde und das aus letzterem ebenfalls unter die harte Hirnhaut geimpfte auch nach 6 Tagen; es wurde mit dem letzteren Meerschweinchen auch ein Kaninchen subdural infiziert, welches nach 14 Tagen von der Wut getötet wurde.

Exp. X. Ein Kaninchen der 60. Passage, welches innerhalb 14 Tagen an Wut zugrunde ging, wurde ebenfalls nicht verscharrt, sondern an einem Orte gehalten, dessen Temperatur zwischen +9 und +14° C schwankte. Nach einem Monate fanden wir in der aus dem Rückenmarke bereiteten Emulsion durch Kultur verschiedene Bakterien. Das subdural geimpfte Meerschweinchen bekam die Wut am 8. Tage und ging nach einer Krankheitsdauer von 24 Stunden daran zugrunde. Das ebenfalls subdural inokulierte Kaninchen wurde am 20. Tage wutkrank und ging nach einer Krankheitsdauer von 2 Tagen zugrunde. In beiden Fällen blieb die Aussaat steril.

Exp. XI. Das eine Glied der 48. Passage, welches 14 Tage nach der subduralen Infektion an reiner Wut erlag, wurde ebenfalls nicht verscharrt, sondern 12 Tage hindurch bei einer Temperatur von +10—15° C gehalten, und zwar im Oktober. Während diesen Tagen wurde täglich aus dem Rückenmarke eine Kultur angelegt, und zwar jeden Tag aus einer frisch geöffneten Stelle der Wirbelsäule. Wir wollten nämlich sehen, wann die Fäulnisbakterien im Rückenmarke erscheinen. Alle Aussaaten blieben steril. Jetzt wurde auch die Schädelhöhle geöffnet und die Kultur zeigte auch aus dem Gehirn keine Entwickelung. Nun wurde jetzt sowohl aus dem Gehirn, als auch aus dem Rückenmarke je ein Meerschweinchen und ein Kaninchen subdural infiziert. Das aus dem Gehirn inokulierte Meerschweinchen ging nach 8, das Kaninchen nach 14 Tagen an typischer Wut zugrunde nach einer Krankheitsdauer von 24, resp. 30 Stunden. Das aus dem Rückenmarke geimpfte Kaninchen ging vor der Zeit an einer fremden Infektion zugrunde, das Meerschweinchen bekam die rasende Wut am 7. Tage, und zwar derart, daß es alles biß, was ihm vorgelegt wurde. Aus diesem Grunde brachten wir in seinen Käfig 3 junge Schweinchen, um zu sehen, wie lange die Inkubation beim Meerschweinchen nach der natürlichen Infektion dauert. Das wutkranke Meerschweinchen blieb noch 8 Stunden am Leben, biß aber während dieser Zeit alle 3 öfters. Sie bekamen die Wut alle 3 auf einmal, und zwar nach 35 Tagen. Die Krankheitsdauer war bei 2 eine 3-tägige, beim dritten eine 5-tägige.

Exp. XII. Mit dem Kaninchen der 49. Passage, das am 11. Tage zugrunde ging, machten wir denselben Versuch, wie im Exp. XI, mit dem Unterschiede, daß wir den Kadaver 21 Tage lang faulen ließen. Die täglich aus den verschiedenen Teilen des Rückenmarkes angelegten Aussaaten blieben steril. Bei der am 21. Tage vollführten Sektion war der Kadaver sehr verfault und verbreitete einen unangenehmen Geruch, ja sogar die mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete Rückenmarksemulsion. Das mit dieser Emulsion subdural geimpfte Meerschweinchen zeigte am 31. Tage die typischen Erscheinungen der Wut und ging nach einer Krankheitsdauer von 48 Stunden zugrunde. Das ebenfalls subdural infizierte Kaninchen bekam die Wut schon am 11. Tage und ging binnen 2 Tagen daran zugrunde. Auffällig ist es, daß das Kaninchen die Wut früher bekam, da wir im Laufe unserer Experimente zu dem Resultate kamen, daß das Meerschweinchen viel empfindlicher ist. Die Ursache kann in diesem Falle darin gelegen haben, daß das Meerschweinchen, das ein Körpergewicht von 600 g hatte, ein altes, das Kaninchen hingegen, welches 1050 g Körpergewicht zeigte, ein ganz junges Tier war.

Exp. XIII. Das eine Kaninchen unserer 50. Passage, welches 12 Tage nach der subduralen Infektion unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde ging, wurde am selben Orte gehalten, wie im XI. und XII. Exp., jedoch 30 Tage lang, während welcher Zeit die Temperatur nachts im Laufe der 5 letzten Tage auf +5° fiel; dieselbe schwankte zwischen +10 und 15°. Während dieser Zeit begann das Haar auszufallen und schon in einer Entfernung von 1 m war der faulige Geruch bemerkbar. Nach 30 Tagen fanden wir in der Emulsion aus dem Rückenmarke Bakterien aus der Coli-Gruppe. Das subdural geimpfte Meerschweinchen bekam die Wut am 36. Tage und ging nach 30 Stunden zugrunde, das auf gleiche Weise geimpfte Kaninchen fieberte nach 8 Tagen, am 10. Tage zittert es, atmet schwer, die Bewegungen sind unsicher, es zeigt einen Gewichtsverlust von 220 g. Dieser Zustand dauerte 6 Tage lang, wonach das Tier wieder munter wurde, das frühere Körpergewicht erreichte, jedoch 36 Tage nach der Impfung erschienen die typischen Erscheinungen der Wut, und nach einer Dauer von 4 Tagen ging das Tier daran zugrunde. Da die Milz etwas vergrößert war, trotzdem wir keine anderen Veränderungen fanden, und auch die Aussaat steril blieb, impften wir, um eine richtige Diagnose stellen zu können, ein Meerschweinchen subdural. Dieses Tier ging am 16. Tage nach einer 4-tägigen Krankheitsdauer an Wut zugrunde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Exp. XIV. Ein Kaninchen unserer 51. Passage, das unter den typischen Erscheinungen der Wut am 13. Tage zugrunde ging, hielten wir an demselben Orte, wie in den letztgenannten 3 Experimenten, jedoch 2 Monate lang. Während dieser Zeit fiel die Temperatur nachts in den 2 letzten Wochen auf + 2°, schwankte aber tagsüber zwischen +10 und 16°. Während dieser 2 Monate fielen die Haare ganz aus, der Kadaver verbreitete einen so unangenehmen Geruch, daß wir kaum imstande waren, aus dem Rückenmarke desselben eine Emulsion zu bereiten. Die Aussaat zeigte verschiedene Bakterien. Das subdural geimpfte Meerschweinchen ging am nächsten Morgen zugrunde, ohne daß wir Krankheitserscheinungen wahrnehmen konnten. Das ebenfalls subdural geimpfte Kaninchen ging binnen 24 Stunden an Septikämie zugrunde.

Exp. XV. Das eine Kaninchen der 52. Passage, das 12 Tage nach der subduralen Infektion unter den typischen Wuterscheinungen zugrunde ging, hielten wir vom 3. Dezember bis zum 3. Februar an einem Orte, dessen Temperatur im letzten Monate nachts auf 0° sank, am Tage jedoch +8° erreichte. Nach 2 Monaten war der Kadaver übelriechend, in der Rückenmarksemulsion fanden wir Kokken. Das subdural geeimpfte Meerschweinschen bekam die Wut am 8. Tage, 24 Stunden darauf ging es zugrunde. Das ebenfalls unter die harte Hirnhaut geimpfte Kaninchen zeigte am nächsten Tage eine Temperatur von 41,2°, welche 48 Stunden anhielt. Das Tier ging dann nach 14 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde, also zu gleicher Zeit, wie das aus dem anderen Gliede dieser Passage weitergeimpfte 53. Passagekaninchen.

Exp. XVI. Das eine Kaninchen der 55. Passage, welches nach 12 Tagen unter den typischen Erscheinungen der Wut zugrunde ging, wurde vom 10. Januar bis zum 28. März, also 78 Tage lang, in einer Holzkammer aufbewahrt, deren Temperatur sogar —17° zeigte, während der ganzen Zeit war die größte Wärme bloß 14mal +5 und 3°, und zwar während der Mittagsstunden; der Kadaver war wochenlang steinhart gefroren. Aus der Rückenmarksemulsion entwickelten sich in der Aussaat viele chromogene und farblose Bakterien. Das subdural geimpfte Meerschweinchen bekam die Wut am 7. Tage und ging nach einer Krankheitsdauer von 48 Stunden daran zugrunde, das auf gleiche Weise geimpfte Kaninchen jedoch erst nach 267 Tagen.

Exp. XVII. Ein Kaninchen der 56. Passage, welches 12 Tage nach der Infektion zugrunde ging, hielten wir an demselben Orte, wie das vorige vom 21. Januar bis zum 28. März, also 67 Tage. Aussaat wie im vorigen Falle. Das subdural geimpfte Meerschweinchen ist am 10. Tage wutkrank und ging nach einer Krankheitsdauer von 2 Tagen an reiner Wut zugrunde, das ebenfalls subdural geimpfte Kaninchen ging nach einer Krankheitsdauer von 4 Tagen am 263. Tage ein, und zwar an reiner Wut.

Exp. XVIII. Das eine Kaninchen der 57. Passage wird nach seinem am 12. Tage nach der subduralen Infektion erfolgten Tode in derselben Kälte gehalten, wie diejenigen des XVI. und XVII. Experimentes, und zwar vom 3. Febr. bis zum 28. März, d. h. 54 Tage lang. Das aus demselben subdural infizierte Meerschweinchen ging am 11. Tage nach einer Krankheitsdauer von 24 Stunden an typischer Wut ein, das Kaninchen hingegen erst am 179. Tage nach einer Wutkrankheit von 4 Tagen. Aussaaten wie in vorigen Fällen.

Exp. XIX. Ein Kaninchen der 59. Passage, welches am 14. Tage nach der Infektion zugrunde ging, wurde in derselben Kälte gehalten, wie die vorigen, und zwar vom 28. Febr. bis 24. März, d. h. 29 Tage lang. Die Aussaat blieb steril. Das subdural infizierte Meerschweinchen wurde am 9. Tage wutkrank und ging innerhalb 24 Stunden daran zugrunde; das Kaninchen bekam die Wut am 22. Tage und ging nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen daran zugrunde, d. h. 8 Tage später, wie die aus dem anderen Gliede dieser Passage weitergeimpften Kaninchen.

Exp. XX. Das eine Glied der 76. Passage wird nach seinem am 13. Tage erfolgten Tode in der Herbstzeit 3 Monate hindurch in einer Kammer gehalten, deren Temperatur zwischen + 25 und 16° schwankte. Nach 3 Monaten war es derart ausgetrocknet, daß wir weder aus dem Gehirne, noch aus dem Rückenmarke etwas bekommen konnten.

Exp. XXI. Das eine Kaninchen der 77. Passage, welches am 14. Tage nach der subduralen Infektion an der Wut zugrunde ging, wurde in derselben Jahreszeit und in derselben Temperatur wie im vorigen Falle 79 Tage lang gehalten. Während dieser Zeit ist es derart ausgetrocknet, daß wir zur Weiterimpfung keine Gelegenheit hatten.

Diese Untersuchungen beweisen also, daß das Wutvirus in der Erde 5 Wochen lang ganz sicher widersteht; ob es seine Virulenz noch länger bewahrt, können wir nicht sagen, da unsere Tiere in unserem Boden nach einer länger dauernden Fäulnis keine zur Weiterimpfung nötige Gehirn- oder Markteile enthielten.

An der Erdoberfläche schreitet die Fäulnis etwas langsamer vor, und so waren wir in der Lage, nach einer solchen auch am Ende des

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3. Monats Probeimpfungen vorzunehmen. Bei einer solchen Fäulnis spielen aber auch andere Faktoren eine Rolle, und zwar besonders die Temperatur und der Feuchtigkeitsgrad der Luft; deshalb enthielt ein Kadaver bei der niedrigen Temperatur noch nach 3 Monaten das Wutvirus, hingegen bei einer höheren Temperatur schon nach 79 Tagen nicht mehr. Gegen Kälte bietet das Wutvirus wirklich einen großen Widerstand und in dieser Hinsicht können wir die Resultate anderer Forscher bestätigen. Pasteur, Roux, Chamberland und Thuillier hatten schon im Jahre 1882 nachgewiesen, daß eine Kälte von 12° das Wutvirus nicht zerstört, bei einer Temperatur von 22° in trockener Luft aber binnen 14 Tagen die Vernichtung eintritt. Diese Tatsache der Unempfindlichkeit des Virus gegen Kälte konnte auch Celli bestätigen. Nach Galtier ist das Wutvirus bei einer Temperatur von —8 und +8 noch nach einem Monat virulent, wenn es im Eise von 0°—8° gelegen, 21 Tage lang. Viala konnte nachweisen, daß das Virus bei einer Temperatur von —4 und +4° im feuchten Zustande 5 Monate, im trockenen aber nur 18 Tage lang virulent bleibt. Jobert fand das Gehirn eines Kaninchens, welches zwischen —10 und —25° gehalten wurde, noch nach 10 Monaten infektionsfähig. Nach Högyes schadet eine Kälte von 16—35° dem Virus nicht, höchstens wird es ein wenig abgeschwächt. Nach Frotingham[1]) erwies sich die vom Rückenmark eines Hundes gemachte Suspension, bei —4° C aufbewahrt, noch nach 1 Jahr und 10 Monaten als vollvirulent, indem das damit geimpfte Kaninchen am 18. Tage nach der Impfung erkrankte. Di Mattei untersuchte die Wirkung der Kälte und stellte fest, daß der Widerstand über 8 Monate ohne merkliche Abschwächung dauert[2]). In 3 Fällen, welche von Wesbroock und Wilson untersucht wurden, war das von Hunden stammende Material 5, 18, resp. 22 Tage gefroren gewesen, bevor es zu Impfzwecken benutzt wurde. Die Inkubation war deutlich verlängert, die längste 107 Tage. Nach Barratt verliert das Virus in flüssiger Luft bei —190° seine Virulenz binnen 3 Stunden, ist aber in flüssiger Kohlensäure noch nach 11 Stunden virulent. Nach den Beobachtungen von Harris läßt sich der Impfstoff vollkommen trocknen, ohne an Virulenz zu verlieren, wenn die Wasserentziehung in der Kälte, etwa bei 10° unter Null, vor sich geht. Je beträchtlicher die Kälte ist, desto geringer ist der Verlust an Virulenz. Die Abnahme der Virulenz erfolgt sehr langsam, erst im Verlaufe von Monaten. Nach di Vestea geht das Virusfiltrat, wenn es gefroren wird, sehr schnell zugrunde. Diese Beobachtung widerlegt die oben angeführten Angaben über die Wirkung der Kälte nicht, da die Filtrate öfters auch ohne jegliche Einwirkung nicht infektiös sind und da nur manche Filter das Wutvirus passieren lassen (Berkefeld), wie dies aus den diesbezüglichen Untersuchungen bekannt ist (S. Remlinger, Les microbes filtrants im Bulletin de l'Instit. Pasteur 1906 samt Literatur).

Es scheint, als ob in allen Fällen eine Abschwächung des Virus erfolgte, da die geimpften Tiere die Wutkrankheit erst nach einer viel längeren Zeit bekamen (die Inkubation war bei Kaninchen 114, 160, 182, 263, 267, 278, 411, bei Meerschweinchen 29, 30, 40, 43, 44 Tage lang), und auch das stadium morbi ist verlängert (9—10 Tage) in den meisten

1) Diese Angabe wird bei Babes, „Traité de la rage" auf p. 314 nicht richtig erwähnt, da F. nicht nur 3 Monate, sondern 1 Jahr und 10 Monate lang das Virus in der Kälte hielt.

2) Auch diese Angabe ist bei Babes p. 448 anders erwähnt, da di Mattei das Virus nicht faulen ließ, sondern in der Kälte hielt. Auch die Quelle ist anders notiert.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fällen. Diese Abschwächung zeigt sich am stärksten bei denjenigen Kadavern, welche in die Erde verscharrt waren, etwas weniger bei denjenigen, die auf der Erdoberfläche faulten, und am wenigsten bei jenen, welche in der Kälte gehalten wurden. Es ist aber fraglich, ob das Virus wirklich abgeschwächt wurde, oder nur eine Verminderung eingetreten ist im faulenden Nervensystem, da nur in der 1. Generation die Inkubation und die Krankheitsdauer verlängert ist; in der 2. Generation erscheint die Wut nach einer üblichen Inkubation und ist von gewöhnlicher Dauer, wie dies das IX. und XIII. Experiment beweist. Diese Untersuchungen zeigen noch, wie unumgänglich notwendig es ist, die infizierten Tiere längere Zeit in Beobachtung zu halten. Sehr interessant ist in dieser Beziehung eine Beobachtung von di Mattei. Es handelte sich um einen gerichtlich-medizinischen Fall von Tollwut. Patient starb 48 Tage nach der Infektion. Auf Kaninchen überimpft, hatte die Krankheit eine Inkubationsdauer von 270 Tagen. Verf. führt diese lange Dauer der Inkubation auf Fäulnisprozesse zurück und hebt mit Recht hervor, wie wichtig es ist, die Beobachtungsdauer zu verlängern, da besonders in der gerichtlich-medizinischen Praxis selten frisches Material zur Prüfung vorgelegt wird und die Möglichkeit einer langdauernden Inkubation, bedingt durch Fäulnisprozesse, den Sachverständigen nicht dazu verleiten darf, eine verfrühte negative Diagnose zu stellen, wenn nach einer der normalen Inkubationsdauer entsprechenden Zeitfrist die biologische Reaktion negativ ausfällt. Durch diese Mahnung von di Mattei sehen wir unsere schon vor 8 Jahren betonte Anforderung der Notwendigkeit einer langen Beobachtung bestätigt.

Auch aus diesen Untersuchungen erhellt unsere schon vor Jahren betonte Mahnung für die Notwendigkeit der Verwendung des Meerschweinchens bei der Lyssaforschung; wir sehen ja doch, wie rasch und sicher dieses Tier dem Kaninchen gegenüber die Wut bekommt, man könnte sogar sagen, daß es der Septikämie besser widersteht als das Kaninchen. Auch Livon kam unabhängig von uns zu dieser Behauptung. Livon teilt nämlich mit, daß in dem Marseiller antirabischen Institute das Gehirn der wutverdächtigen Tiere schon seit langer Zeit 24—48 Stunden in Glyzerin gelegt wird und erst nachher impft man ein Kaninchen und ein Meerschweinchen, da die Meerschweinchen gegen Septikämie viel unempfänglicher sind. Nach unseren Erfahrungen kann dies, auch ohne das Virus in Glyzerin gelegt zu haben, geschehen. Besonders geeignet, ja sogar unentbehrlich, ist das Meerschweinchen, wenn ein auf irgendwelche Weise modifiziertes Virus zu untersuchen ist, wie unsere Erfahrungen beweisen. Die Notwendigkeit der Verwendung der Meerschweinchen und einer längeren Beobachtung wird, auf unsere Erfahrungen hinweisend, auch von Remlinger betont.

Zusammenfassung.

Das Wutvirus bleibt im trockenen, schwarzen, lehmigen Boden in einer Tiefe von 1 m 5 Wochen lang sicher virulent, an der Erdoberfläche zwischen +2 und 16° C 3 Monate, zwischen +16 und 25° C 67 Tage, zwischen +7 und —17° C 78 Tage und zwischen 0 und +8° C 2 Monate lang.

Es scheint, als ob während der Fäulnis eine Abschwächung erfolge, jedoch ist es fraglich, ob dies eine wirkliche Abschwächung, oder bloß eine Verminderung des Virus ist, da die Inkubation nur in der 1. Passage länger dauert, in der 2. der Tod schon nach normaler Zeit erfolgt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei solchen Untersuchungen ist es notwendig, neben Kaninchen auch Meerschweinchen zu gebrauchen, da wir so schneller zu einem Resultate kommen.

Die Versuchstiere müssen längere Zeit in Beobachtung gehalten werden, besonders wenn jemand nur mit Kaninchen experimentiert.

Literatur.

Barratt, Centrifugalisation and Disintegration in relation to the virus of rabies. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 35. p. 633 u. 769.)
Bertarelli, Ueber Beziehungen zwischen Virulenzmodifikationen des Wutvirus und Veränderungen der Negrischen Körperchen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 36. p. 42.)
Celli, Alcune proprietà del Virus rabbico. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. Bd. 3. p. 92.)
Frotingham, Rabies in the vicinity of Boston. (Ref. Baumgartens Jahresbericht. Bd. 15. p. 687.)
Galtier, Résistance du virus rabique à la dessication et à la décomposition cadavérique. (Journ. de méd. vét. T. 58. p. 463; zit. Högyes, Lyssa. p. 69.)
—, Persistance de la virulence rabique dans les cadavres enfouis. (Compt. rend. T. 106. p. 364; ref. Ann. Pasteur. 1888. p. 99.)
—, Notes sur la rage. (Ref. Baumgartens Jahresber. Bd. 14. p. 735.)
Harris, Recherches sur les propriétés du virus rabique conservé à l'état sec. (Ann. Pasteur. T. 26. p. 732.)
Högyes, Lyssa. Wien 1897.
Jirnoff, Zur Frage über die Wut. (Ref. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 43. p. 697.)
Jobert, Sur la résistance du virus rabique à l'action du froid prolongé. (Compt. rend. T. 113. p. 277.
Kempner, Ueber die Art der Versendung tollwutverdächtigen Materials und die Resistenz des Wutvirus gegen Fäulnis. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. 29. p. 281.)
Klimmer, zit. Hutyra-Marek, Spez. Path. u. Therap. 3. Aufl. p. 465.
Konrádi, Beitrag zur Kenntnis der Symptome und Prophylaxe der experimentellen Lyssa. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 33. p. 389.)
—, Weitere Untersuchungen zur Kenntnis etc. (Ibid. Bd. 38. p. 194.)
—, Ist die Wut vererbbar? (Ibid. Bd. 38. p. 60.)
—, Ist die Wut vererbbar? Ist das Blut Lyssakranker infektionsfähig? (Ibid. Bd. 47. p. 203.)
Livon, Le diagnostic expérimentel de la rage. (Compt. rend. T. 57. 479; ref. Bull. Pasteur. 1905. p. 11.)
v. Lőte, Ueber ein Symptom der experimentellen Lyssa. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 39. p. 32.)
Marx, Lyssaimmunität. (Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. 1. Aufl. Bd. 4. p. 1264.)
di Mattei, Untersuchungen über Rabies. (Ref. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 9. p. 334 u. Baumgartens Jahresber. Bd. 13. p. 828.)
—, Sulla longa incubazione della rabbia sperimentale nei rapporti colla medicina legale. (Ref. Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 43. p. 699.)
Mazzei, Sulla resistenza del virus rabbico alla putrefazione. (Ref. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 40. p. 581.)
Mergel, Zur Frage über die Tenazität des Wutkontagiums. (Zit. bei Högyes, Lyssa. p. 69.)
Motte u. Protopopoff, Ueber einen Mikroben, welcher beim Kaninchen und Hund eine Krankheit, vollkommen ähnlich der paralytischen Rabies, hervorbringt. (Ref. Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 2. p. 450.)
Negri, Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwut. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. p. 505.)
Nicolle, Le diagnostic expérimental de la rage avec les centres nerveux putrefiés (Ref. Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 39. p. 788.)
Pasteur, Chamberland, Roux u. Thuillier, zit. Galtier (Ref. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 2. p. 99.)
v. Rátz, Die Widerstandsfähigkeit des Virus der Tollwut gegen Fäulnis. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Bd. 27. p. 825.)
Remlinger, Isolement du virus rabique par filtration. (Ref. Bull. Pasteur. 1904. p. 68.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Remlinger, Enrobage du virus rabique dans les poudres inertes et antiseptiques. (Ref. Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Ref. Bd. 49. p. 168.)
—, Rapport sur la rage. (I. congrès internat. de pathol. comp. T. I. p. 149.)
Russo Travali e Brancaleone, Sulla resistenza del virus rabico alla putrefazione. (Riforma med. Vol. 5. p. 758.)
Viala, Sur les causes de l'attenuation des moëlles rabiques. (Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 5. 1891. p. 695.)
di Vestea, zit. bei Babes, Traité de la rage. p. 314.
Wesbroock and Wilson, Preliminary report on the laboratory diagnosis in twenty cases of suspected rabies. (Ref. Hyg. Rundschau. Bd. 10. p. 33 u. Baumgartens Jahresber. Bd. 15. p. 693.)

Nachdruck verboten.

Ueber die Beziehungen der Borrelien (Spirochäten) zu den Wirtszellen.

[Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg. Leiter: Ober-Medizinalrat Prof. Dr. Nocht.]

Von **Dr. Gleitsmann,**
Marine-Stabsarzt, komm. zum Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Mit 1 Tafel.

Die vielumstrittene Frage des Unterganges der Borrelien (Spirochäten, Spironemen) durch Phagocytose (Metschnikow) hat in der Arbeit von Leonid Fränkel[1]) einen neuen Gegner gefunden, und zwar in dem Sinne, daß er den Vorgang, den Metschnikow als einen Vernichtungskampf der Leukocyten gegen die Borrelien in die Milz verlegt, als einen auch im peripheren Blut sich abspielenden Parasitismus[2]) des Virus erklärt.

Seine Schlußfolgerungen sind dabei folgende:

1) „Die Recurrensspirochäten sind die aggressive Partei, die Leukocyten lediglich das Objekt der Aggression."

2) „Die Spirochäten überfallen die Leukocyten, um dieselben zu parasitieren."

3—5) . . . . . .

6) „Die Annahme einer Phagocytose bei Recurrens muß man vollständig fallen lassen."

Diese Thesen begründet er durch Reproduktionen zahlreicher Ausstrichpräparate, in denen Borrelien — meist nur mit dem einen Ende — im Bereich der Leukocyten liegen und durch Dunkelfeldbeobachtungen.

Das Material ist menschlichem Recurrensblut entnommen.

Beim Vergleich der Reproduktionen Fränkels mit entsprechenden

---

1) Fränkel, Leonid, Zur Biologie der Recurrensfäden. (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 209. 1912. p. 97.)

2) Interessant ist, daß neuerdings Ross allem Anschein nach einen ähnlichen Vorgang annimmt. Er fand im Plasma mononukleärer Leukocyten Einschlüsse, die von einem chromatinhaltigen „Zellwall" umgeben waren, und stellte fest, daß dieses Chromatin bei Luetikern spirochätenartige Form annehmen und als Spirochäte die Gastzelle verlassen könne. Die so entstandenen Spirochäten stellen die Mikrogameten dieses Virus dar.

Näheres s. Ross, Ueber die Entwicklung eines intracellulären Parasiten zu Spirochäten in syphilitischen Affektionen und im Blut von Syphilitikern während des Sekundärstadiums; gefunden mit Hilfe der Agarmethode in vitro. (Brit. Med. Journ. 1912. No. 2711.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Präparaten vom Blute recurrenskranker Mäuse ist ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden unverkennbar.

Gemeinsam scheint nur eine gewisse Leukopenie, die ja auch Fränkel hervorhebt, dagegen fällt auf, daß im Nagerblut so gut wie keines der wenigen weißen Blutkörperchen in seinem Innern — ob aktiv oder passiv dahin gelangt — eine der im freien Raum so zahlreichen Borrelien birgt.

Auch die im Bild des Dunkelfeldes gewonnenen Resultate weichen wesentlich von denen Fränkels ab; weder den Vorgang des Eindringens der Borrelien in die Leukocyten noch die vollendete Tatsache selbst ist man zu beobachten imstande.

Die Leukocyten sind so gut wie alle frei von Borrelien und nur in ganz vereinzelten Fällen sieht man aus den weißen Blutkörperchen den letzten bewegungslosen, nur mattglänzenden, also wohl degenerierten Teil einer Borrelie herausragen.

Nicht anders steht es mit der Beobachtung der Invasion eines Individuums in eine weiße Blutzelle. Die im freien Weg gleichmäßig ruhigen Bewegungen der Borrelien nehmen zwar den Charakter lebhaftester Anstrengung an, sobald sich ihnen ein Hindernis, ganz gleichgültig ob es von einer Blutzelle oder irgendeinem Fremdkörperpartikelchen gebildet wird, in den Weg stellt, d. h. das eben noch gleichmäßige Spiel der Bewegungen wird plötzlich von krampfhaften, oft peitschenden Bewegungen, die sich mit Unterbrechungen gänzlicher Ruhe wiederholen, abgelöst, bis das Hindernis überwunden ist, von einem Eindringen aber in eine sich in den Weg stellende Blutzelle ist in keiner der vielen Beobachtungen solcher Vorgänge die Rede gewesen, und nie war es möglich zu entscheiden, ob die Ortsveränderungen der einzelnen Borrelien der Ausdruck ziel- und planlosen Umherirrens sind oder ob dabei ein zweckmäßiges Suchen oder Meiden der Blutkörperchen vorliegt.

Die gleichen Verhältnisse findet man bei Untersuchungen eines leukocytenreichen Blutes des durch Aleuronateinspritzungen verursachten Exsudates.

Spritzt man einer Ratte oder Maus intraperitoneal eine bestimmte Menge einer Aleuronatlösung ein und setzt 24 Stunden später dem inzwischen entstandenen leukocytenüberreichen Exsudat gewaschene Borrelien einer im akuten Anfall befindlichen Maus zu, so vermißt man auch in den in bestimmten Zwischenräumen durch Kapillaren entnommenen fast nur aus Leukocyten und Borrelien bestehenden Präparaten den Vorgang, den man als Parasitismus auslegen könnte, obwohl das Virus zum Parasitieren genug Gelegenheit hätte. Das gefärbte Präparat läßt in gleicher Weise keine andere Deutung zu.

Bei einer Wiederholung des Aleuronatversuches in dem in der Zwischenzeit immun gewordenen Tiere setzt sofort die gegen die Annahme einer Phagocytose angeführte Lysis (v. Prowazek) ein.

[Hier wurden nur in dem 5—10 Minuten nach der Einspritzung des Virus gewonnenen Präparat noch ganz vereinzelte Borrelien[1]), die aber weder parasitierten noch phagocytiert waren, gefunden, während in den späteren (15 und mehr Minuten) Präparaten Recurrenserreger nicht mehr zu finden waren.] —

Entsprechend dem Parasitismus des Virus bei den Leukocyten erklärt

1) Vielleicht handelt es sich hierbei um Exemplare, die an der Injektionsstelle an der Haut zurückgeblieben und später von der Kapillare mit aufgenommen worden waren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fränkel das Verhältnis zwischen Borrelien und Erythrocyten ebenfalls als einen Vorgang des Parasitismus.

Nach ihm ist die oft phantastische Formveränderung der Erythrocyten das Produkt zielbewußten Schlagens der auf Nahrung ausgehenden, angeblich sauerstoffgierigen Recurrenserreger, die den durch das Zerschlagen der roten Blutkörperchen frei werdenden Sauerstoff vom Serum aus aufnehmen oder zum Teil auch in die roten Blutzellen eindringen und an Ort und Stelle schmarotzen. Auch hierfür führt er eine Reihe von Photogrammen an, die das Zerstören der Erythrocyten und das Parasitieren des Virus wiedergeben sollen.

Analoge Dunkelfeldbeobachtungen des Nagerblutes bestätigen die objektiv nachweisbare erstgenannte Erscheinung der sich unter den Berührungen mit den Borrelien verändernden Erythrocyten; ob sich jedoch mit dieser Formveränderung — die keineswegs immer eine dauernde ist — auch eine Alteration der getroffenen roten Blutkörperchen verbindet, ist schwer zu sagen. Auffallend ist jedenfalls, daß die Hühnerborrelien die ihnen zur Verfügung stehenden Erythrocyten nicht zu verändern vermögen.

Das andere objektiv sichtbare Phänomen, das Eindringen der Recurrenserreger in die roten Blutzellen konnte aber nie beobachtet werden: weder der Vorgang des Eindringens in Dunkelfeldbeleuchtung noch das einwandfreie fait accompli im gefärbten Ausstrichpräparat.

Ganz ausnahmsweise sah man im Bereich eines Erythrocyten aufgerollte Borrelien, vermochte jedoch nicht zu entscheiden, ob man ein invadiertes oder ein zufällig aufgelagertes Individuum vor sich hatte.

Bei der außerordentlichen Seltenheit solcher Befunde ist man wohl berechtigt, sie als Ausnahmeerscheinungen ungedeutet zu lassen.

Für die Beantwortung dieser so viel noch umstrittenen Frage des Eindringens der Borrelien in die Erythrocyten sind nun die am Hühnerborrelienblut im Dunkelfeld zu machenden Beobachtungen besonders charakteristisch und für die Entscheidung (ob intracellulär oder extrakorpuskulär) sehr instruktiv:

In den Erythrocyten mit stark lichtbrechendem Membranrand und erheblich schwächer leuchtendem Kern, d. h. also in den unveränderten roten Zellen, wird man nie eine Borrelie finden, dagegen ist es durchaus nicht selten, daß man in irgendwie alterierten roten Blutkörperchen (mit schwach leuchtender Membran und stark lichtbrechendem Kern) ein oder mehrere Exemplare eindringen, ausschlüpfen oder um den Kern innerhalb der Membran kreisen sehen kann.

Andererseits ist es nicht möglich zu beobachten, wie durch die mechanische Tätigkeit einer Borrelie die rote Zelle verändert, d. h. so alteriert wird, daß ein Individuum in sie einzudringen vermöchte: die „eroberten" Erythrocyten sind stets vorher durch einen mechanischen Insult von außenher (z. B., wovon man sich leicht überzeugen kann, durch leichtesten Druck auf das Deckglas) beschädigt worden.

Daß es sich schließlich bei den okkupierten Erythrocyten um ausgelaugte etc. Exemplare handelt, beweist ihre Unfärbbarkeit. Im ausgestrichenen Kontrollpräparat lassen sich nämlich Bilder, wie sie das Dunkelfeld lebend zeigt, nicht auffinden.

Von den nur teilweise im Bereich eines Erythrocyten liegenden Borrelien läßt sich aber in den meisten Fällen durch Focusveränderungen leicht nachweisen, daß die anscheinend eingedrungenen Borrelienteile oberhalb oder unter der Zelle liegen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Organschnitte (Gehirn, Lunge, Leber, Milz und Niere) nach der Levaditi-Methode angefertigt, vermochten ebenfalls nicht zu überzeugen, daß Borrelien in die Blutzellen eingedrungen waren.

Im Anschluß seien noch einige in den für obige Arbeit angefertigten Präparaten festgestellte, wenn auch nicht neue, so vielleicht doch morphologisch nicht uninteressante Borrelienbefunde angefügt und nach den beigegebenen Bildern[1]) kurz besprochen.

Vorausgeschickt sei, daß es sich um nicht zentrifugierte Borrelien der amerikanischen Recurrens[2]) handelt, daß die Geißeldarstellung nach der Buchanan-Methode[3]) (modifiziert nach Levaditi-Yamamoto hergestellt und die doppelt konturierten Exemplare Giemsa-Präparaten entnommen sind.

Borrelien mit geißelartigen Fortsätzen an beiden Polen wurden zuerst von Schaudinn gesehen und anfangs als Spezifica der Pallida hingestellt, später jedoch auch von ihm und Zettnow bei Recurrenserregern gefunden.

Die Geißeln können (nach unseren Präparaten) von verschiedener Länge und Stärke sein: kurze, stärkere wechseln ab mit sehr feinen, den eigentlichen Körper um das Doppelte übertreffenden.

Auf die Natur dieser Gebilde soll hier nicht näher eingegangen werden, ich muß da auf die Literatur verweisen.

Ob es sich bei den kugeligen Verdickungen im Verlauf der Geißel oder auch des eigentlichen Borrelienkörpers um Plasmolyse, d. h. „um das Produkt eines Druckes des Körperinhaltes auf die weniger widerstandsfähig gewordene, degenerierte Membran" (Hindle), um Plasmoptyse, d. h. „ein Hervorquellen des Plasmas aus der Hülle" (Schellack[4]), oder um Cystenbildung handelt, bleibe ebenfalls unerörtert. Jedenfalls sind solche „cystischen" Verquellungen bei Anwendung der Buchanan-

---

1) Die wissenschaftlich zweifellos wertvolleren Photogramme mußten hier notgedrungen durch naturgetreue Handzeichnungen ergänzt werden, da es nicht gelang, die äußerst feinen charakteristischen Polunterschiede auf dem lichtempfindlichen Papier festzuhalten.

2) In der Zwischenzeit gelang es durch die gleichen Methoden dieselben somatischen Verhältnisse auch bei den Hühnerborrelien nachzuweisen.

3) Balfour, The rôle of the infective granule in certain protozoal infections as illustrated by the spirochaetotis of Sudanese fowls. (The Journ. of trop. med. and hyg. Vol. 14. 1911. p. 113.)

1. Ausstriche in Alkohol. absolut. fixieren.
2. Gründlich in Aqu. destill. auswaschen: 10 Minuten.
3. Färben mit ca. 10 ccm 5-proz. filtrierter Silbernitratlösung. Schichtseite nach unten: 2 Tage im Brutschrank 37°*). Als Farbstoffbehälter dienen rechteckige Schalen mit Querleisten aus Glas, die ein Berühren von Boden und Schichtseite verhindern. (Also im Prinzip die Farbtröge zur Schnellfärbung nach Giemsa.)
4. Gründlich in laufendem Wasser auswaschen: 10 Minuten.
5. Reduzieren in 2-proz. Acid. pyrogallic. + 1 Proz. Acid. tannic.: ca. 1 Stunde bei 37° Brutschrank*) (Schale wie unter No. 3).
6. Gründlich in laufendem Wasser auswaschen: 10 Minuten.
7. Nochmaliges Reduzieren in neuer Lösung (wie unter 5): 2 Tage bei 37° Brutschrank*).
8. Gründlich abspülen und trocknen.

4) Schellack, Studien zur Morphologie und Systematik der Spirochäten aus Muscheln. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 30. 1909. p. 378 ff.)

---

*) Während des Aufenthaltes im Brutschrank werden die Farbschalen in größere Glasschalen, deren Rand mit Salbe bestrichen und mit eng anschließendem Glasdeckel bedeckt wird, gestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Fig. 1.

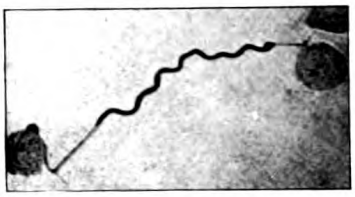


Fig. 3.

Fig. 2.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

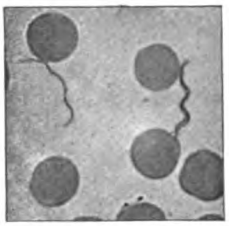


Fig. 7.

Fig. 4a.

Fig. 5a.

Fig. 6a.

Fig. 7a.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Methode häufig, oft in der Mehrzahl bei einem Individuum, zu finden. Auch im Dunkelfeld kann man lebende Exemplare mit solchen Gebilden durchs Gesichtsfeld ziehen sehen; dagegen läßt die Giemsa-Färbung auffallenderweise im Stich. Interessant ist der Befund insofern, als die Verdickung im Verlauf der Geißel ein weiterer Beweis dafür ist, daß die Fortsätze nicht abgestorbene Gebilde sein können, sondern ähnlich wie der Körper strukturiert sein und Plasma enthalten müssen.

Die folgenden Reproduktionen zeigen doppelt konturierte Borrelienexemplare (die bereits M. Mayer ähnlich abgebildet hat). Maßgebend für ihre Wiedergabe war der charakteristische Unterschied der beiden Pole. Der eine spitz zulaufend, der andere breiter, gegabelt, berechtigt immerhin zur Annahme einer an der Gabelung beginnenden Längsteilung.

Schon Schaudinn hat Borrelien mit doppelten Geißeln an einem Ende gefunden und in ihnen den Beginn einer Längsteilung gesehen.

Es kann hier natürlich auf die vielen widerstrebenden Meinungsäußerungen über die Art der Teilung nicht eingegangen werden, doch mögen die Abbildungen Beiträge sein zu der Anschauung, daß neben einer Querteilung auch eine Längsteilung eintreten kann (Mackinnon, Fantham, v. Prowazek u. a.), für welche ja auch die doppelt konturierten Formen sprechen können.

Daß diese doppelt konturierten Borrelienexemplare aber auch von den Anhängern der Körnchentheorie für sich in Anspruch genommen und als zurückgebliebene leere Scheiden (Hindle, Balfour u. a.) gedeutet werden können, soll nicht bestritten werden. Dagegen anzuführen wäre allerdings, daß die leeren „Scheiden" als leblose Ueberreste ehemaliger Borrelien als mattglänzende Gebilde auf dem Grund des Dunkelfeldbildes zu liegen pflegen und nicht — wie wir es sahen — noch lange Zeit als stark lichtbrechende Borrelien in schönen Schlangen- und Schraubenbewegungen durchs Dunkelfeld dahinziehen. Auch die gleiche intensive Färbung der „normalen" und der doppelt konturierten Individuen scheint gegen die Auslegung, als handle es sich um solche „Schatten", zu sprechen.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Borrelie mit endständigen Geißeln. (Hergestellt nach der Buchanan-Methode.) Im Verlauf der oberen Geißel eine kugelige Verdickung.

Fig. 2. Borrelie mit endständigen Geißeln. (Hergestellt nach der Buchanan-Methode.) Am Körperende unten eine kugelige Verdickung.

Fig. 3. Borrelie mit endständigen Geißeln. (Nach der Buchanan-Methode.)

Fig. 4. Doppelt konturierte Borrelie mit Gabelung am oberen Ende (Buchanan-Methode).

Fig. 5. Doppelt konturierte Borrelie unten gespalten (Giemsa-Färbung).

Fig. 6. Doppelt konturierte Borrelie rechts gespalten (links keine Verdickung!). Giemsa-Färbung.

Fig. 7. Doppelt konturierte Borrelie (ohne Spaltung), links oben die gewöhnliche Borrelienform (Giemsa-Färbung).

Fig. 1—7 Vergr. 1:1000.

Fig. 4a, Fig. 5a, Fig. 6a, Fig. 7a. Handzeichnungen nach den Originalpräparaten. Vergr.: 1:1500.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ueber reine Trypanosomenstämme.

[Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg. Leiter: Obermed.-Rat Prof. Nocht.]

Von **S. v. Prowazek.**

R. Oehler berichtet in dieser Zeitschrift Bd. 67. 1913. H. 7. über Gewinnung reiner Trypanosomenstämme durch Einzelübertragung; unabhängig davon sind gleichgeartete Versuche nach Analogie der Infusorienkulturen (Colpidien) nach der Verdünnungsmethode im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten angestellt worden. Aus einem mit physiologischer Kochsalzlösung stark verdünnten Blutmaterial wurden in einen sehr kleinen Tropfen gleicher Lösung mit einem zugeschmolzenen Glasstäbchen durch Auftupfen Trypanosomen hineingebracht und sodann rasch mit Objektiv 16 mm Apert. 0,30 (Zeiss) und Kompensationsokular 18 (künstliches Licht) auf ein Trypanosomenindividuum hin durchmustert.

Im positiven Falle wurde sodann dem kleinen Tropfen physiologische Kochsalzlösung zugefügt und die Flüssigkeitsmenge einer gesunden Ratte eingespritzt.

Für die Versuche ist ein Stamm von Tryp. rhodesiense und Tryp. equinum Voges (Mal de Caderas) — natürlich atoxylfester (resistenter) Stamm[1]) — sowie Proteosoma der Kanarienvögel verwendet worden.

Der Zweck dieser und analoger Versuche war folgender:

1) Sollte der Nachweis erbracht werden, daß die Infektion mit einem Trypanosoma möglich ist;

2) Sollte die Frage beantwortet werden, ob der Dimorphismus (bzw. Trimorphismus), der besonders bei Tryp. rhodesiense (breite und schmale, längere Formen) deutlich ausgeprägt ist, primär gegeben ist oder ob diese Formen aus einem einzigen Individuum sekundär entstehen können.

3) Sollte Material für die Beantwortung der Frage geliefert werden, ob verschiedene Stammeigentümlichkeiten (Atoxylfestigkeit, Blepharoplastlosigkeit) primär im Stamme selbst enthalten sind (fast jeder Stamm enthält beispielsweise auch blepharoplastlose Formen) und nur durch Selektion zum Vorschein kommen oder Produkte von Zellvarianten sind, die plötzlich neue Eigenschaften zutage fördern.

4) Sollte durch eine „reine“ Infektion (Individuuminfektion) das Material für chemotherapeutische Versuche, für das Studium der Absterbefolge u. a. m. geliefert werden. Die Trypanosomen sterben unter Einfluß von Schädlichkeiten ebenso wie Bakterien (vgl. H. Reichenbach, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69. 1911) nicht alle gleichzeitig ab und es ist zu entscheiden, ob dabei Verschiedenheiten des unreinen Stammes eine Rolle spielen, ob das Gesetz der monomolekularen Reaktionen zu Worte kommt, so daß die Zahl der absterbenden Individuen proportional der Anzahl der noch vorhandenen Individuen ist und anderes mehr.

5) Sollten nach dem Vorgang von Bruce und der englischen Forscher Größenkurven der reinen und unreinen Stämme angelegt werden.

6) Für die Vogelmalaria sollte die Frage beantwortet werden, ob man mit reifen Makrogameten im positiven Sinne infizieren und so in-

1) Halberstaedter, L., Versuche mit einem spontan arsenfesten Trypanosomenstamm. (Arch. f. Schiffs- und Tropenkrankh. Bd. 16. 1912.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

direkt den Nachweis erbringen kann, daß die Rezidive auf parthenogenetische Makrogameten zurückzuführen sind.

Die letzteren Versuche fielen bis jetzt negativ aus.

ad 1) Ebenso wie Oehler ist es uns gelungen, mit nur einem Trypanosoma mit Erfolg zu infizieren. — Im allgemeinen sterben die Rhodesiense-Ratten nicht an der Infektion, die Trypanosomen verschwinden nur zeitweise oder, genauer ausgedrückt, werden periodisch sehr spärlich. Der Rhodesiense-Ausgangsstamm wird in unserem Institut noch nicht lange Zeit gehalten und die Inkubation, d. h. die Zeit bis zum ersten Auftreten der Parasiten unterlag Schwankungen von 5—18 Tagen. Bei dem neuen Stamm (I) treten die Trypanosomen später konstant nach 7 Tagen auf. Bei Mal de Caderas betrug die Inkubation sowohl beim Ausgangsstamm als beim I. Stamm 3—4 Tage.

ad 2) Bei dem Rhodesiense-Stamm treten bereits in der dritten, mit voller Sicherheit in der vierten Passage neben den schlanken Formen die breiten Formen auf; kernlose Formen waren gleichfalls in der vierten Passage nachweisbar. Der Dimorphismus dieses Trypanosoma ist demnach nicht primär gegeben und die fraglichen Formen werden aus einem Individuum sekundär aufdifferenziert.

ad 3) Der Mal de Caderasstamm, der für die Isolierungsversuche verwendet worden ist, war nach den Untersuchungen von L. Halberstaedter spontan arsenfest (resistent), d. h. 1 ccm einer Salvarsanlösung 1:250 war pro 20 g unwirksam, ebenso 1 ccm einer 4-proz. Lösung von Arsazetin sowie 1 ccm 1:1000 von Arsenophenylglyzerin. Unser atoxylfester Ausgangsstamm ergab mit 10-proz. Atoxyl behandelt folgende Resultate:

Atoxyl 10-proz. Mal de Caderas-Ratte (Ausgangsstamm) am 18. 1. infiziert:

No.	Gewicht	ccm der Lösung	Injektionstag	Tage nach der Injektion		
1	96	0,25	22. 1. 13	23. 1. +	24. 1. ++	25. 1. tot
2	85	0,35	22. 1.	23. 1. +	24. 1. ++	25. 1. tot
3	72	0,5	22. 1.	23. 1. —	24. 1. +	25. 1. tot

Stamm aus 1 Individuum. Atoxyl 1:10. Infiziert am 17. 1.

No.	Gewicht	Kubikzentimeter der Lösung	Injektionstag	Tage nach der Injektion				
1	112	0,6	20. 1. 13	21. 1. +	22. 1. —	23. 1. —	24. 1. tot	
2	66	0,2	20. 1.	21. 1. +	22. 1. ++	23. 1. tot		
3	72	0,3	20. 1.	21. 1. +	22. 1. +++	23. 1. tot		
4	101	0,7	20. 1.	21. 1. —	22. 1. —	23. 1. —	24. 1. tot	
5	71	0,4	20. 1.	21. 1. tot	θ			
6	75	0,2	20. 1.	21. 1. +	22. 1. —	23. 1. —	24. 1. —, 26. 1. —, 28. 1. +,	25. 1. —, 27. 1. —, 29. 1. tot

Aus dieser Versuchsreihe sowie analogen Versuchen[1]) geht hervor, daß der Atoxylausgangsstamm, der normal um den 4. oder 5. Tag die Ratte tötete, nach einer Behandlung mit 10-proz. Atoxyl die Tiere am 7. Tage tötete, während bei dem I. Stamm nach der Einspritzung vielfach, wenn auch nicht immer, die Trypanosomen zunächst verschwanden, erst

1) Z. B. 190 g 0,4 pro Kilo; 26. 2. inf. 28. 2. inj. 1. 3. θ 9. 3. tot; 135 g 0,5 pro Kilo 26. 2. inf. 28. 2. inj. 1. 3. θ 8. 3. tot etc.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nach einiger Zeit wieder auftraten und dann die Ratten am 7.—12. Tage töteten.

Alt-Salvarsan 1:125; bei Behandlung 5—6 Trypanosomen im Gesichtsfeld.

	Stamm I			Ausgangsstamm Kontrolle	
No.	1	2	3	4	5
Gewicht	90	170	140	85	120
Infektionstag	21. 1.	21. 1.	21. 1.	21. 1.	21. 1.
Injektionstag	24. 1.	24. 1.	24. 1.	24. 1.	24. 1.
Salvarsandosis	3,5	4,25	7,0	3,5	6,0
25. 1. 13	tot	+	—	tot	tot
26. 1.		+	tot		
27. 1.		tot			

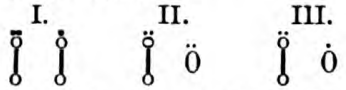
Alt-Salvarsan 1:125; ebenso.

	Stamm I						Ausgangsstamm Kontrolle		
No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gewicht	60	120	103	54	85	58	44	62	65
Infektionstag	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.	27. 1.
Injektionstag	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.	29. 1.
Salvarsandosis	3,0	3,0	2,5	2,5	3,0	2,2	2,0	2,3	1,6
30. 1.	tot +	+	+	tot —	+	+	+	tot —	+
31. 1.		+	—		—	+	+		+
1. 2.		+	—		—	tot —	+		tot —
2. 2.—5. 2.		—	—		—		4. 2. tot		
6. 2.		8. 2. tot	6. 2. tot		8. 2. tot				

Die Versuche mit Alt-Salvarsan ergaben gleichfalls gewisse Unterschiede zwischen dem Stamm I und dem Ausgangsstamm, als dieser letztere die Versuchstiere früher tötete, während die Trypanosomen beim Stamm I meist nach der Injektion verschwanden und im Verhältnis zu den Kontrollen die Tiere später töteten.

ad 4) Bereits bei den ersten Teilungen des I. Stammes machen sich individuelle Verschiedenheiten elementarer Natur bezüglich der Teilprodukte bemerkbar. Läßt man einen kleinen Tropfen von 5-proz. Neutralrot + 5-proz. Methylenblau in Kochsalzlösung auf einem Objektträger eintrocknen und setzt hernach das Material hinzu, so färben sich nicht alle Individuen gleichartig und gleich schnell vital, noch sterben sie alle gleichzeitig ab — einzelne Individuen besaßen im Vorderende zahlreiche rote Granula. Selbst während der Teilung färbte sich das Karyosom des einen Individuums früher als das des anderen. Bei dem Rhodesiense-Stamm I kommen vielfach Vierteilungen einer Zelle vor, sind aber von der Art, daß die Zellkerne sich nicht gleichzeitig mit den Blepharoplasten teilen, vielmehr sind folgende Variationen beobachtet worden:

• = Blepharoplast, ○ = Zentralkern.



Aus dieser Tatsache geht hervor, daß bereits bei den I. Trypanosomen (reiner Stamm) die Teilungen durchaus nicht synchron verlaufen, und es kann sich dabei, sofern wir uns alle Parasitenzellen zu einem Syncitium vereinigt denken, entweder um einen regellosen Teilungsvorgang oder

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

um einen periodischen Wellenvorgang dieser Teilungen nach einer Richtung hin handeln[1]). In diesem Sinne ist auf die Beobachtung von Strassburger hinzuweisen, dergemäß im Embryosack der Fritillaria die Mitosen zonenweise auftreten. Die Richtigkeit der letzteren Annahme vorausgesetzt, würde es bei einer Auslese von Trypanosomen aus einem unreinen Stamm darauf ankommen, aus welcher „Teilungszone" (Wellensegment) man experimentell das jeweilige Trypanosoma isoliert hatte.

Auch bei unseren reinen Stämmen stellten sich frühzeitig unabhängig von der Generationsfolge sowohl primäre Stoffwechselverschiedenheiten (vitale Färbung) als auch Teilungsverschiedenheiten innerhalb eines Stammes aus bloß einem Individuum ein.

Der natürlich atoxylfeste Stamm von Mal de Caderas hat bis zum 9. Nov. 1912, als die Isolierung des Trypanosoma vorgenommen worden ist, 714 Passagen durchgemacht, ohne den Körper eines Insektes zu passieren, noch sich sonstwie zu verändern; die Vermehrung erfolgte anscheinend nur auf vegetative Weise.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Hamburg, 7. Febr. 1913.

Nachdruck verboten.

Ueber pharmako-dynamische Einflüsse auf den opsonischen Index.

[Aus der Abteilung für Vaccine-Therapie (früher: opsonisches Laboratorium) der Kgl. S. Tierärztl. Hochsch. zu Dresden.]

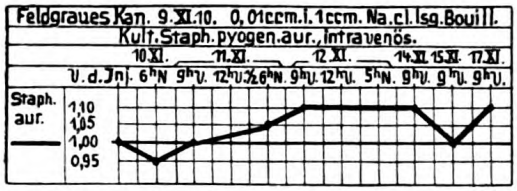
Von Prof. Dr. med. **Alexander Strubell,** Leiter der Abteilung, gemeinsam mit Dr. med. vet. **Michligk,** früherem Assistenten der Abteilung, Dresden.

Mit 122 Kurven im Text.

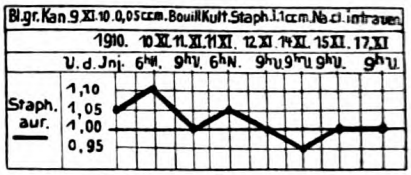
Wenn man einem Menschen oder Tier eine abgetötete Aufschwemmung von der Reinkultur eines pathogenen Bakteriums unter die Haut spritzt, so treten die Veränderungen der opsonischen Immunität auf, welche wir nach Wright als negative und positive Phase bezeichnen. Diese Veränderungen sind spezifischer Natur, insofern, als nach Injektion eines bestimmten Bakteriums der opsonische Index nur für dieses Bakterium die eben genannten Veränderungen, nämlich das zunächst auftretende Sinken und ein darauffolgendes Wiederansteigen aufweist. Diese Veränderungen sind ferner auch von der Menge der eingespritzten abgetöteten Bakterien abhängig. Es herrscht nun wohl die Meinung, daß es die in den Körper gelangten Bakterien an sich seien, welche diese Abweichungen der opsonischen Immunität von der Norm verursachen. Daß dem aber nicht so ist, läßt sich leicht feststellen. Spritzt man einem

1) Vgl. hierzu die wichtigen Untersuchungen von A. Gurwitsch über den „synchronen Möglichkeitsfaktor" und den „periodischen Verwirklichungsfaktor" der Teilung (Arch. f. Entwickelungsmechan. d. Organismen. Bd. 32. 1911. p. 468—471) sowie analoge Vorstellungen in meiner „Einführung in die Physiologie der Einzelligen". 1910. (Vermehrung) p. 87—88; darnach wären die Organoide der Zelle (Basalkörner, Centriolen, Chromosomenendkörper, Chromiolen) immer im Zustande der Teilung, deren Verwirklichung erst durch Veränderung im Protoplasma u. a. m. bedingt wird.

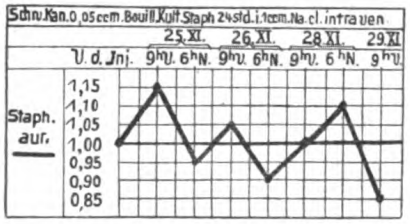
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



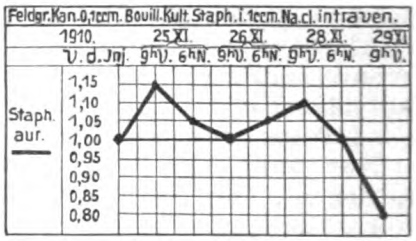
Kurve 1. Vers. 10.



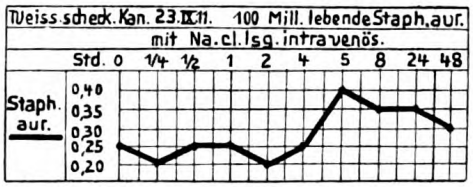
Kurve 2. Vers. 12.



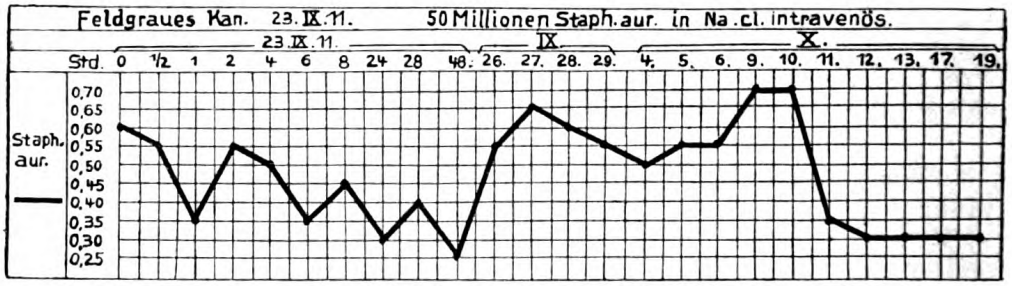
Kurve 3. Vers. 13.



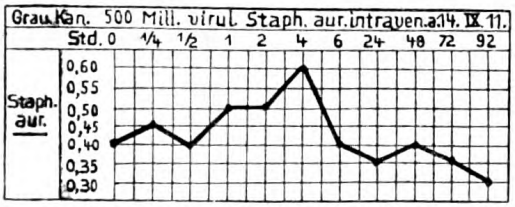
Kurve 4. Vers. 14.



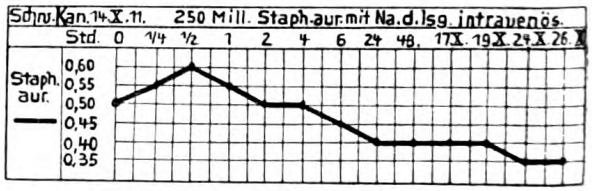
Kurve 5. Vers. 79.



Kurve 6. Vers. 81.



Kurve 7. Vers. 83.



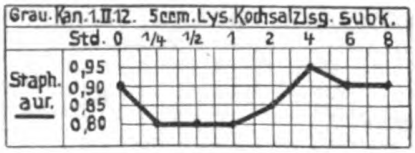
Kurve 8. Vers. 84.

Kurve 1—8. Virulente Staphylokokken-Injektionen.

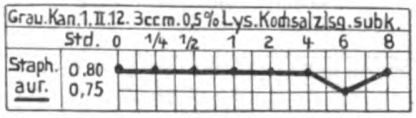
Tier entsprechende Mengen einer lebenden, hochvirulenten, bakteriellen Reinkultur intravenös, so treten keinerlei charakteristische Schwankungen des opsonischen Index ein. Versuche 10—15, 79, 81, 83, 84 (Kurve 1—8).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

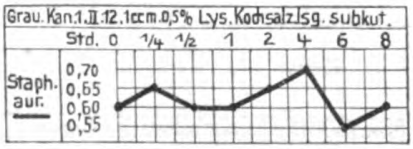
Vielmehr schwankt derselbe, wie wir besonders an Versuchen mit Staphylokokken haben nachweisen können, innerhalb der Grenzen der Norm, und erst nach 8 Tagen, 14 Tagen oder 3 Wochen treten bei den staphylokokkenempfindlichen Kaninchen Senkungen der opsonischen Immunität auf. Der Schluß, den wir hieraus zu ziehen haben, ist der, daß es nicht die lebenden Bakterien sind, welche die opsonische Immunitätsreaktion der negativen und der positiven Phase verursachen, sondern ihre abgetöteten Leiber, respektive deren giftige Eiweißkörper. Eine Fehlerquelle hätten wir aber noch hier auszuschließen, nämlich die, daß wir bei dem Präparieren solcher Vakzine gewöhnlich mit einem Zusatz von $^1/_2$ Proz. Lysol arbeiten. Es wäre an die Möglichkeit zu denken, daß das Lysol einen solchen Einfluß auf das Blut ausübt. Allerdings hätte dem Begründer der Opsoninlehre ein ganz ungeheuerlicher Irrtum untergelaufen sein müssen, wenn das der Fall wäre. Wir haben uns durch Versuche davon überzeugt, daß Injektionen von einigen Kubikzentimetern Lysol-Kochsalzlösung keinerlei Veränderungen des opsonischen Index hervorrufen. Versuche 111, 112, 113 (Kurve 9—11). Dagegen hatte Strubell schon seit längerer Zeit darüber nachgedacht, wie es kommt, daß gewisse Arzneimittel, die wir häufig geben, krankhafte Nebenerscheinungen hervorrufen, welche sonst, wenn sie spontan auftreten, nach unseren jetzigen Kenntnissen mit pathologischen Veränderungen des opsonischen Index einhergehen. Er dachte an die Akne vulgaris, bei der nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren, die sich damit beschäftigt haben, meistens ein sehr niedriger Stand des Index gegen Staphylokokken sich findet, und an die Akne, welche durch therapeutische Dosen von Jod und Brom künstlich erzeugt wird. Wenn er mit diesen Tatsachen noch die Erfahrungen verglich, daß die Jod- und Bromakne nach seinen Versuchen, die von Saalfeld bestätigt wurden, durch Injektionen von Staphylokokkenvaccinen ganz besonders prompt und sicher beseitigt wird, so kam er unweigerlich zu dem Schluß, daß Jod im Organismus auf die Immunität gegen Staphylokokken einen Einfluß ausüben müsse.



Kurve 9. Vers. 111.



Kurve 10. Vers. 112.



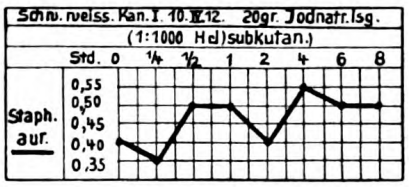
Kurve 11. Vers. 113.
Kurve 9—11. Lysol. Kochsalz.

In No. 47 vom 22. November 1910 der Münchener med. Wochenschrift hat Herr v. Krehl einen kurzen, sehr interessanten Aufsatz publiziert, in dem er von der kritiklosen Anwendung des Jod in der Therapie warnt. Was dieser erfahrene Kliniker über die Schädlichkeiten nicht sowohl des Jodismus als des durch den Jodgebrauch bedingten, eventuell auftretenden Thyreoidismus sagt, das wird wohl jeder von uns gern akzeptieren. Daß auch das kritiklose Geben von Jodpräparaten bei der Arteriosklerose oder zur Verhütung gar nicht vorhandener Sklerose, rein symptomatisch oder bloß in Rücksicht auf die von Romberg nachgewiesene Verminderung der Viskosität des Blutes hin, längst einer energischen Korrektur bedarf, ist uns allen, die wir überhaupt uns etwas dabei denken, wenn wir eine Medizin verschreiben, längst klar. Höchst interessant ist es auch, wenn v. Krehl, der gelegentlich plötzlich spontan oder nach Jodgebrauch auftretender, auf thyreotoxischer Basis beruhender Abmagerungen Erwähnung tut und geradezu von einer einfachen Nervosität zum Unterschied von der thyreogenen spricht.

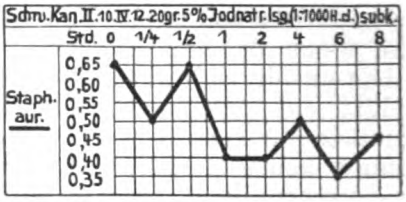
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aber der Warnungsruf des Heidelberger Klinikers enthält noch mehr. Er schließt in sich die Aufforderung, den Ursachen nachzuspüren, welche solchen Wirkungen zugrunde liegen, den Quellen dieser tieferen Störungen im Stoffwechsel nachzugehen. Daß der Gebrauch von eventuell recht geringen Mengen Jod eine offenkundige Aenderung der Viskosität des Blutes bedingt, sollte uns daran denken lassen, ob nicht andere, feinere Veränderungen im Blute auftreten, die mit der Viskosität korrespondieren oder parallel gehen. Und in dieser Meinung werden wir bestärkt, wenn wir an die unter dem Namen des Jodismus bekannten Symptome des Kopfschmerzes, Schnupfens und der Akne denken. Mag der Kopfschmerz und der Schnupfen durch Gefäßkongestion oder durch direkte Giftwirkung entstehen, wie kommt die Akne zustande, die oft bereits am nächsten Tage nach einer kräftigen Jodgabe auftritt?

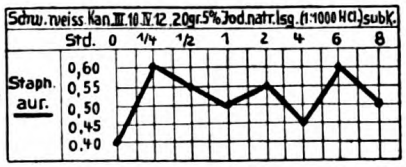
Wir wissen, und dieses Wissen ist durch unzählige bakteriologische Untersuchungen bestätigt, daß die Akne vulgaris eine lokale Staphylokokkeninfektion ist, bei der auch der sogenannte Flaschenbacillus oder Aknebacillus in einem gewissen Prozentsatz von Fällen eine konkomitierende pathogenetische Rolle spielt. Wie kommt



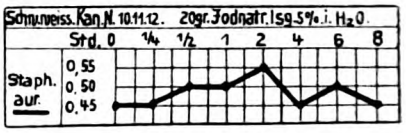
Kurve 12. Vers. 136.



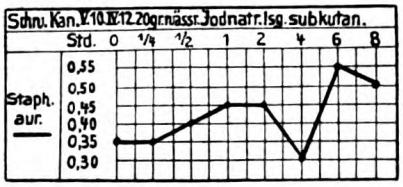
Kurve 13. Vers. 137.



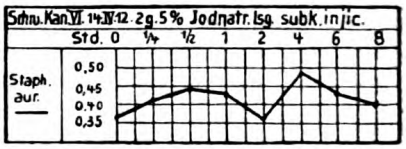
Kurve 14. Vers. 138.



Kurve 15. Vers 139.



Kurve 16. Vers. 140.



Kurve 17. Vers. 141.

Kurve 12—17. Jodnatrium.

es nun, daß der Organismus eines Menschen, der sonst offenbar das Entstehen von Wucherungen der ubiquitären Staphylokokken in seiner Haut unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen hintanzuhalten imstande ist, bald nach Einführung größerer oder kleinerer Jodmengen in derselben Weise in seiner Abwehr der Staphylokokkeninvasion geschwächt wird, wie dies sonst bei anämischen oder kachektischen Personen der Fall ist. Daß in den Aknepusteln nach Gaben von Jodsalzen sich Jod findet — ebenso wie in den Bromaknepusteln Brom (Kobert) —, kann man als Ursache der Akne deuten. Man könnte sagen, daß das in die Drüsen der Haut gelangte Jod dort lokale Reizübungen ausübt. Es ist ja bekannt, daß die Jodide im menschlichen Körper unter Abspaltung von Jod zersetzt werden. Schon die CO_2-Spannung der Gewebe ist nach Schwenkenbecher genügend, um aus Jodalkalien Jodwasserstoffsäure frei zu machen, eine Meinung, der Binz schon früher Ausdruck gegeben hat. Auch der Speichel wirkt durch seinen Rhodangehalt jodspaltend, wenigstens für die Jodate, während bei den Jodiden durch die salpetrige Säure resp. deren Salze bei manchen Menschen im Magen Jod frei gemacht wird. Ferner ist an eine Zersetzung der Jolide durch reduzierende Bakterien der Schleimhäute, des Respirations- und des Darmtraktus zu denken, ebenso wie Oppenheimer eine solche Zerlegung durch Staphylo-

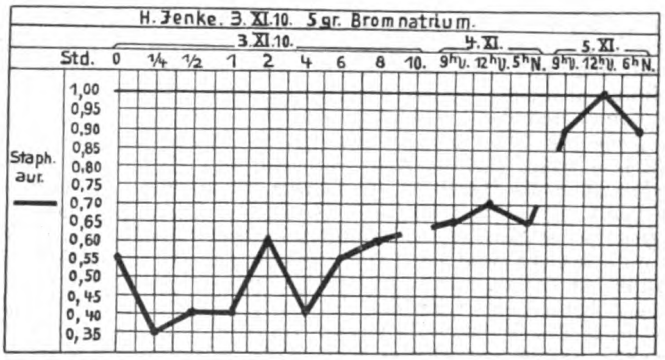
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kokken versteckter Eiterherde angenommen hat. Auf Veranlassung von Kobert hat Altenburg die Zersetzung von Jodkalium durch Reinkulturen verschiedener Bakterien im Brutschrank studiert und bestätigt. Eine der besprochenen Möglichkeiten soll nach Kobert die Unverträglichkeit des Jodidgebrauchs bedingen.

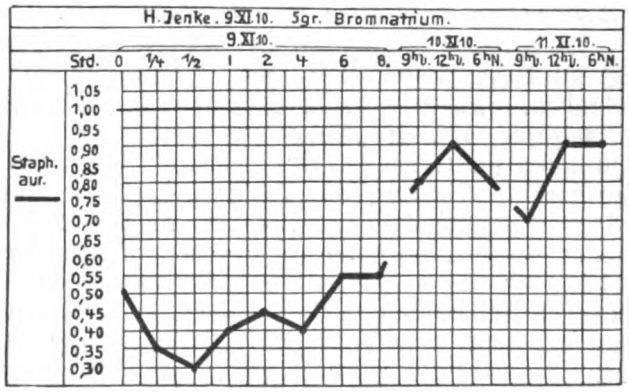
Solche Vorstellungen würden also eine Reizung, eine Läsion der tieferen Schichten der Haut resp. ihrer Drüsen durch freigewordenes Jod zur Voraussetzung haben. Es erschien nun nicht uninteressant, die feineren Immunitätsvorgänge bei der durch Jodgebrauch artifiziell hervorgerufenen lokalen Staphylokokkenerkrankung der Haut, der Jodakne, zu studieren, weil wir vielleicht an der Hand der Veränderung dieser Immunitätsvorgänge einen Anhaltspunkt gewinnen könnten für die tieferen Wirkungen des Jods, an welche neuerdings Krehl erinnert hat. Strubell beschäftigte sich seit längerer Zeit, und zwar bevor der interessante Artikel von Krehl in seine Hände fiel, mit den Veränderungen des opsonischen Index nach Gebrauch von Jodsalzen, und wir möchten nicht verfehlen, die Resultate von Versuchen mitzuteilen, die er mit seinem Assistenten, dem Tierarzte Herrn Walter Jenke, und zwar durch Selbstversuche am Körper des Herrn Jenke, angestellt hat. Versuche 5—9, 136—141 (Kurve 12—17).

In Versuchen, bei denen Jenke jedesmal je eine Dosis Jodnatrium von 3—5 g auf einmal genommen hat, zeigte der opsonische Index gegen Staphylokokken höchst charakteristische Veränderungen, die mit einem Sinken desselben bereits nach der ersten Viertelstunde einsetzten und zu sehr niedrigen Werten, weit unter der Norm, im Laufe von bereits einer Stunde geführt haben. Diese „negative Phase“ hielt nach unseren Beobachtungen 8 Stunden an. Die nächsten, am folgenden Tage erhobenen Befunde zeigten, daß der Index sich offenbar allmählich wieder der Norm genähert hatte.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß wir es hier mit einem gesetzmäßigen Verhalten zu tun haben, da wir bei unseren Versuchen mit dem gleichfalls Acne erzeugenden Bromnatrium ein ganz analoges Verhalten beobachten konnten (s. Versuche 1—4, Kurve 18—20). Wir können nach diesen Veränderungen der durch die Feststellung des opsonischen Index gegen Staphylokokken klargelegten Immunitätsverhältnisse nicht mehr der Meinung sein, daß wir es hier mit einer primären Reizung der Haut durch freies, abgespaltenes Jod oder Brom zu tun haben, sondern wir müssen die Möglichkeit oder besser die mit Gewißheit beinahe identische Wahrscheinlichkeit ins Auge fassen, daß hier die Gabe eines Jodsalzes eine primäre Veränderung der opsonischen Immunität gegen Staphylokokken hervorgerufen hat, in deren Gefolge erst die Infektion mit diesen Eitererregern am nächsten Tage erfolgt ist. Also nicht die Eiterinfektion tritt zuerst in der Haut auf und dann die Veränderungen in der Blutbeschaffenheit, sondern umgekehrt, und es zeigt sich dieses Verhalten durchaus analog dem bei der Infektion mit Pneumokokken der

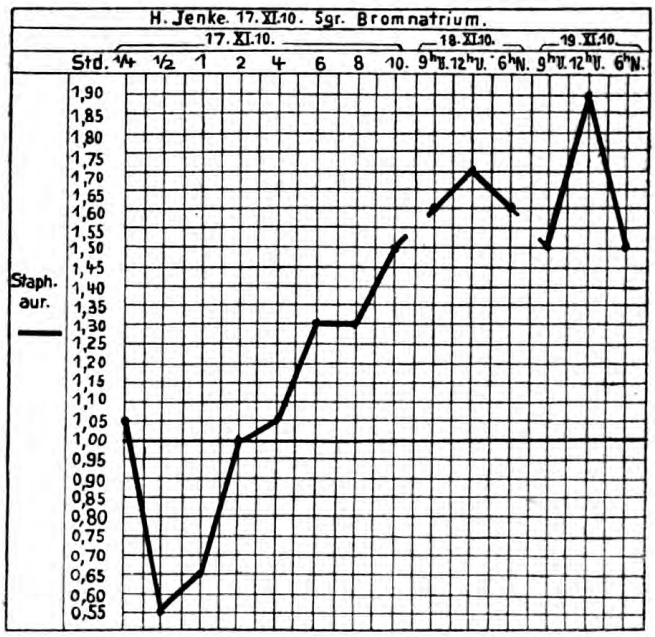


Kurve 18. Vers. 1.



Kurve 19. Vers. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 20. Vers. 3.
Kurve 18—20. Bromnatrium.

Pneumonie, bei der Macdonald bereits 12 Stunden vor der Krise den Eintritt derselben an der Hand des opsonischen Index gegen Pneumokokken vorhersagen konnte. Erst auf Grund der Veränderungen der Widerstandskraft des Organismus gegen das Bacterium, in diesem Falle gegen den Staphylococcus resp. Pneumococcus bei Macdonald, tritt die klinische Veränderung in die Erscheinung.

Es unterliegt wohl also keiner Diskussion, daß hier das Jod eine tiefergehende Wirkung erzielt hat als man bisher annahm, und es fragt sich, ob nicht eine solche Alteration der Blutbeschaffenheit auch weitergehende Folgen haben kann für den Fall, daß Gaben von Jodsalzen länger, d. h. wochen- oder monatelang verabreicht werden. Die hierbei auftretende Jodakne führt sicher auch zur Resorption von Staphylotoxinen aus den entzündlichen, mit Eiter erfüllten Knoten der Haut in das Blut. Ich will mit dieser Meinungsäußerung nichts ausdrücken, was etwa der durch tausenfache Erfahrungen der Klinik und den Ergebnissen der Wrightschen Schule erhärteten Charakterisierung der Acne als einer rein lokalen Staphylokokkeninfektion der Haut widerspräche. Ich weiß sehr wohl, daß bei Acne vulgaris ein Tiefstand des opsonischen Index gegen Staphylokokken die Regel ist, und zwar gerade deshalb, weil von diesen Eiterpustelchen der Haut her verhältnismäßig sparsam Autoinokulationen in den Kreislauf hineingelangen. Aber gänzlich auszuschließen sind dieselben bei dem wechselnden Krankheitsbilde doch nicht, und ich kann mir sehr gut vorstellen, daß aus größeren im gespannten Corium sitzenden, mehr furunkelähnlichen Akneknoten doch kleinere oder größere Mengen bakterieller Giftstoffe in den Körper gelangen. Außerdem ist es völlig klar, daß, wenn durch dauernde Gaben von Jod, auch wenn dieselben klein sind, der opsonische Index niedrig erhalten wird, Autoinokulationen in den Kreislauf gelangen können, ohne daß sie imstande wären, den künstlich niedrig gehaltenen Index zu steigern. Wenn nun auf solche Weise die physiologische Reaktion auf die Staphylotoxine infolge des Jodgebrauchs ausfällt, dann ist anzunehmen, daß diese Giftstoffe ungestörter ihre Wirkung auf empfindlichere Organe ausüben können.

Es leuchtet ohne weiteres ein, von welch großer pharmakologischer und klinischer Bedeutung diese Feststellungen sein müssen, wenn wir bedenken, daß, wie z. B. Boruttau (Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Therapie, Bd. 8: „Ueber das Verhalten der organischen Halogenverbindungen im Organismus") schreibt, wir weder den Mechanismus der spezifischen Wirkung des Jods und Broms auf diejenigen Krankheitsprozesse genügend kennen, gegen welche diese Körper empirisch angewendet werden, noch auch den Mechanismus ihrer sogenannten „Nebenwirkungen" als Arzneimittel, richtiger gesagt, der nicht beabsichtigten toxischen Wirkungen, welche ihnen, in größeren Mengen eingeführt, zukommen, und welche einen Teil ihres physiologischen Verhaltens im Organismus bilden.

Ein vollständiges Studium des physiologischen Verhaltens des Jods und Broms im Tierkörper bildet aber die notwendige Grundlage zum

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verständnis seiner Wirkungen; die Wirkungsweise seiner Verbindungen kann nur wieder durch vergleichende Untersuchung aufgeklärt werden, und die vollständige Pharmakodynamik dieser Stoffe wird auch ihr Verhalten in in bestimmter Weise erkrankten Organismen resp. Organen und Geweben berücksichtigen müssen, wozu bereits Ansätze vorliegen.

..... Wieweit hier, z. B. bei der Wirkungsweise des Jodoforms und des Bromoforms, Wirkungen abgespaltenen Jods und Broms in den Geweben in Frage kommen, und inwieweit es sich hier um eine gleich tiefgehende Verschiedenheit handelt, wie etwa bei den Wirkungen des Chloroforms einerseits und der Chloralkalien andererseits, darauf resp. auf die hierüber vorliegende Literatur gehen wir an dieser Stelle absichtlich nicht ein.

Daß zu den Organen, die bei der Haupt- und der Nebenwirkung des Jods, um diesen Ausdruck Boruttaus festzuhalten, in Frage kommen, gerade diejenigen besonders zu rechnen sein werden, auf die das Jod gewissermaßen eine elektive Wirkung ausübt, ist ein Schluß, der nicht gezwungen erscheint. In Frage kommt wohl in erster Linie die Schilddrüse, von deren Veränderungen nach Jodgebrauch wir ausgegangen sind; aber auch die Nebennieren, deren chromaffine, physiologisch am meisten wirksame Substanz, wie F. Venulet und G. Dmitrowsky[1]) an einer freilich kurzen Versuchsreihe nachgewiesen haben, durch reichliche Gaben von Jod vermindert oder gar zum Schwinden gebracht wird. Daß aber diese Organe, besonders die Schilddrüse, aber auch Nebennieren, Pankreas usw., nicht außer Zusammenhang mit der Abwehr des Organismus gegen Bakterien, sagen wir kurz, mit der Immunität sind, dafür sprechen mannigfache ältere klinische Erfahrungen und neuere Beobachtungen, von denen wir einige hier anführen möchten. So erinnern wir an die Schwäche der Diabetiker den Staphylokokkeninfektionen und der Tuberkulose gegenüber. Wenn auch bei weitem nicht alle Fälle von Diabetes auf einer Degeneration des Pankreas beruhen, so sind es immerhin ca. $^1/_3$ der Fälle, die hier in Frage kommen.

Nach von Noorden erkranken $^1/_{10}$—$^1/_4$ aller Diabetiker an Furunkulose, nach Naunyn ist dieser Prozentsatz geringer.

Dacosta und Beardsley[2]) fanden, daß das Blutserum von 74 Diabetikern eine Herabsetzung des opsonischen Index um $^1/_3$—$^2/_3$ gegenüber der Norm aufweist, und zwar in gleicher Art auf Streptokokken, Staphylokokken und Tuberkelbacillen. Diabetiker mit Furunkeln verhielten sich hierbei auch nicht anders als solche ohne diese Komplikation.

Die Herabsetzung des Index schien meist von der Schwere des Diabetes bzw. der Höhe der Glykosurie abzuhängen.

Handmann[3]) stellte fest, daß der Gehalt des Blutes an Traubenzucker weder in vitro einen besseren Nährboden für Staphylokokken abgibt, noch in vivo die bakterizide oder die opsonische Kraft des Serums schädigt. Die verminderte Resistenz vieler Diabetiker muß nach ihm demnach auf Schädigung der inneren Sekretion des Pankreas beruhen.

Einige experimentelle Untersuchungen von M. Hajaski[4]) führen uns die alte Wahrheit im neuen Gewande wieder vor Augen. Der Zuckergehalt des Blutserums allein ist für die Erklärung einer so hervorragenden Veränderung der antibakteriziden Widerstandsfähigkeit nicht gut in Rechnung zu ziehen, und es liegt nahe, auch hier an einen teilweisen Ausfall der inneren Sekretion des Pankreas zu denken. [Daß übrigens die gefäßlosen Teile des Auges, zumal das Kammerwasser, sehr wohl teilhaben an dem im Blute gebildeten Antikörper, das hat wenigstens für die Opsonine neuerdings Knapp-New York[5]) nachgewiesen, der die induzierte Phagocytose im Kammerwasser immunisierter Tiere dem Verhalten des normalen Serums gegenüber deutlich gesteigert fand.] Was Strubell aber besonders bestärkte, auf diesem Gedankenwege noch weiter vorzudringen, war eine Beobachtung von J. C. Mac Watters[6]).

---

1) Venulet, F., u. Dmitrowsky, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 63. p. 460.

2) Dacosta u. Beardsley, Americ. Journ. of med. Scienc. Sept. 1908.

3) Handmann, Ueber die Ursache der verminderten Resistenz des Diabetikers gegen Infektionen. (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 13. März 1911.)

4) Hajaski, M., Ueber die Infektionsfähigkeit des Auges bei Diabetes, und über die bakterizide Wirkung des diabetischen Bluserums auf Eitererreger. (Graefes Archiv Bd. 76. H. 1.)

5) Knapp, Arch. of Ophthalm. Vol. 38. 1910. p. 6.

6) J. C. Mac Watters, Brit. med. Journ. 1911. p. 1161 ff.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine Wärterin in einem Lungensanatorium, deren Blut zur Kontrolle gegenüber den Seris der Patienten für opsonische Zwecke öfters untersucht wurde, zeigte nach einiger Zeit eine starke Herabsetzung des opsonischen Index gegen Tub. (0,6). Sie fühlte sich zwar nicht so gesund wie früher, aber die genaueste Untersuchung der inneren Organe ergab nichts Positives. Sie verließ bald darauf das Sanatorium, ohne daß irgendwelche Symptome auf der Brust zu erkennen gewesen wären. 9 Monate später bekam sie einen Basedow und mußte ihre Arbeit aufgeben. Als sie zu Mac Watters in Behandlung kam, waren alle Symptome des Basedow vollkommen entwickelt, trotz mehrmonatiger Behandlung bei strenger Bettruhe. Mac Watters fand einen tuberkulo-opsonischen Index von 0,6 und begann die Patientin mit Tuberkulin zu behandeln, und zwar mit einer Anfangsdosis $^1/_{20000}$ mg. Diese erste Injektion war gefolgt von einer verstärkten Verschlimmerung der Herzbeschwerden und einer Zunahme des Halsumfanges, begleitet von Schmerzen in der Schilddrüse. Nach drei Tagen erklärte die Patientin, sie fühle sich besser als seit vielen Wochen, und nach 10 Tagen war die Schilddrüse nicht nur wieder so weit abgeschwollen wie vor der Injektion, sondern sogar noch mehr verkleinert. Mac Watters gab ihr in der Folge kleine Dosen Tuberkulin und sah jedesmal eine negative Phase mit Vergrößerung und Schmerzen in der Thyreoidea und Verschlechterung der übrigen Symptome, worauf die positive Phase mit einer deutlichen Besserung folgte. Der Index stieg und mit ihm besserte sich das Allgemeinbefinden. Nach 3 Monaten hatte ihr Körpergewicht um $1^1/_2$ Stones (20 Pfund) zugenommen. Tachykardie trat selten auf, die Ptosis war fast geschwunden und der Halsumfang unter normal.

Wenn auch dieser einzelne Fall, wie Mac Watters sehr richtig betont, nicht als ein stringenter Beweis dafür gelten kann, daß die Affektion eine ausschließlich bakterielle war, da ja spontane Besserungen bei Basedow vorkommen, so regt diese Krankheitsgeschichte unter allen Umständen zum Nachdenken an. (Mac Watters steht nebenbei bemerkt ebenso wie neuerdings auch Wright selbst auf dem Standpunkt, daß bei der Häufigkeit der Staphylokokkeninfektion bei Diabetes die Glykosurie das Resultat und nicht die Ursache der verminderten Widerstandskraft des Organismus sein könne. Er sah bei mehreren Fällen von Diabetes deutliche Besserung der Glykuserie nach Injektion von Staphylokkenvaccine, ohne daß die Diät geändert worden wäre.)

Joseph Hollós[1]) bezeichnet direkt die Basedowsche Krankheit als eine auf tuberkulöser Basis beruhende Affektion. Nach ihm ist die Vergrößerung und erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse eine der Folgeerscheinungen tuberkulöser Intoxikationen, die durch Hyperthyreoidisation die vorhandenen Symptome steigern, ja auch nach völliger Aufhebung des tuberkulösen Herdes sie aufrecht erhalten kann. Hollós behandelte 4 Patienten spezifisch durch Einreibung mit dem Karl Spenglerschen Immunkörper mit dem Erfolg, daß Struma, Tachykardie und Exophthalmus bei diesen Patienten zurückgingen, beträchtliche Gewichtsverluste ausgeglichen und überkompensiert wurden. Hollós weist darauf hin, daß, während er selbst auf klinisch-experimentellem Wege den tuberkulösen Ursprung der Basedowschen Krankheit erkannt habe, Poncet[2]) unabhängig von ihm auf pathologisch-anatomischem Wege ebenfalls den engen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten entdeckt habe.

G. Ghedini[3]) beschreibt im Anschluß an Reid-Hunt und Trendelenburg die vermehrte Widerstandsfähigkeit von Versuchstieren (Mäusen) gegen tödliche Dosen von Acetonitryl, sobald die Tiere mit Schilddrüsensubstanz bzw. dem Blute hyperthyreotischer Schilddrüsenkranker gefüttert worden waren, während das Blut thyreoidektomierter Tiere unwirksam war. Er glaubt, daß die Schilddrüse auf das Zustandekommen dieser Hyperresistenz einen ganz besonderen Einfluß ausübt, sei es nun, daß irgendein Umstand die Abspaltung der giftigen Cu-Gruppe vom Komplex CH_3Cu verhindere, oder daß oxydierende Komplexe imstande seien, diesen Komplex bzw. seine Cu-Gruppe in weniger giftige Körper zu verwandeln, oder sei es, daß irgendein anderer biochemischer Faktor im Spiele sei. Ghedini frägt nun, ob das Zustandekommen dieser Hyperresistenz auf den direkten Einfluß der in Drüsenextrakten und im Blute bestimmter Kranker enthaltener Thyreoideasubstanzen zurückzuführen ist, oder ob die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit nur die Folge indirekter Wirkungen dieser Substanzen ist, d. h. von Wirkungen, die sekundär nach Veränderungen der verschiedenen inneren Organe oder der Blutzusammensetzung auftreten. Und könnte die Wirksamkeit des Blutes solcher Kranker nicht auf besonderen, von den Schilddrüsen verursachten Veränderungen beruhen?

---

1) Hollós, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. VIII. Bd. 3. 4, p. 681.

2) Poncet, A. et Leriche, Le rhumatisme tuberculeux. Paris (Doin) 1908.

3) Ghedini, G., Experimenteller u. klin. Beitrag zur Acetonitrylreaktion, mit besonderer Berücksichtigung bei Morbus Basedowii. (Wien. klin. Wochenschr. 1911. No. 21.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

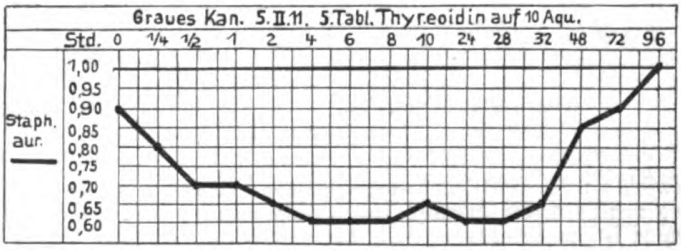
Diese und andere Ueberlegungen führten Strubell zu der Frage: Inwieweit ist der opsonische Index im menschlichen und im Tierkörper abhängig vom Verhalten der inneren Organe und was haben speziell die Drüsen mit innerer Sekretion mit der opsonischen Immunität zu tun?

Daß hierbei die Wechselwirkung dieser Drüsen ganz besonders mit in Rechnung gezogen werden müßte, war von vornherein klar. Es ist übrigens auch gut, zu betonen, daß es sich bei unserer Fragestellung zunächst nur um die opsonische Immunität handeln kann, indem z. B. für die toxisch-antitoxische Immunität bereits durch zahlreiche Versuche wichtige Rezeptorengruppen gefunden worden sind, so in der Nervensubstanz für das Tetanustoxin, das dort festgebunden und weitergeleitet wird, in den Nebennieren bei der Vergiftung mit Diphtherietoxin.

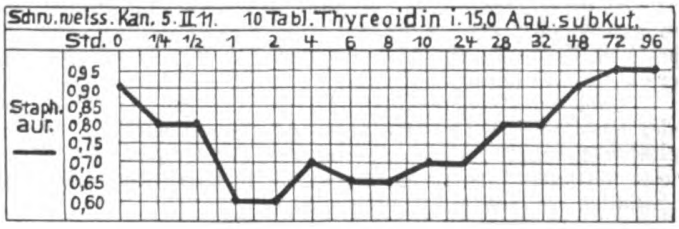
Es lag nun bei unserer Fragestellung nahe, durch Exstirpation von Drüsen mit innerer Sekretion (Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Pankreas, Nebenniere, Hypophyse Ausfallserscheinungen hervorzurufen und in deren Verlaufe dann das Verhalten des opsonischen Index zu studieren. Strubell hat solche Operationen einigemal ausgeführt, ist aber von diesem Wege abgegangen auf Grund der Erwägung, daß alle solchen Operationen doch ziemlich große Eingriffe nötig machen, welche eventuell schon an sich das Tier sehr anstrengen müssen. Die dazu nötige Narkose kann auch nicht als ein gleichgültiger Faktor betrachtet werden, und es sind bei solchen Operationen so viele Möglichkeiten zu geringfügigen Infektionen gegeben, welche ihrerseits, ohne daß sie zur Sepsis oder zum Tode führen müssen, den opsonischen Index stark beeinflussen können. Wir haben es daher vorgezogen, mit Organpräparaten vorzugehen, deren Einverleibung sukutan oder per os unter Vermeidung aller solcher Schädlichkeiten für den Körper des Tieres reinere Versuchsergebnisse erhoffen ließen. Wir gehen nun auf unsere Versuche mit Thyreoidin ein. Versuche: 32—41, 45—57, 60, 61, 178, 179 (Kurve 21—28).

Wir haben das Mittel anfangs subkutan einverleibt, so daß eine Anzahl der offizinellen Thyreoidintabletten in Aqua destillata steril verrieben und aufgeschwemmt wurden, und dann die Aufschwemmung — von einer Lösung konnte man nicht sprechen — mit einer Spritze mit sehr starker Kanüle dem Tier unter die Haut des Rückens gespritzt wurde. Die Tiere bekamen aber mehrfach Nekrosen an der Injektionsstelle, und wir haben dann vorgezogen, das Thyreoidin per os einzuverleiben, was bei den Kaninchen verhältnismäßig leicht geht. Auch einige Selbstversuche der Herren Assistenten mit geringen Dosen Thyreoidin haben wir ausgeführt.

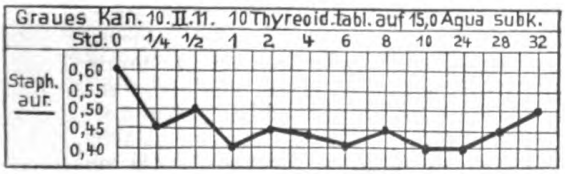
Was nun die Ergebnisse an den Kaninchen anlangt, die zum großen Teil beträchtlichere Dosen, 5—10 Tabletten auf einmal, erhielten, nur einmal (Versuch No. 50) eine Tablette, und einmal (Versuch No. 52) zwei Tabletten, so konnten wir bei den großen Dosen beinahe durchweg außer einer rapiden Abnahme des Körper-



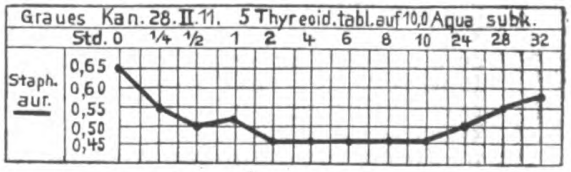
Kurve 21. Vers. 36.



Kurve 22. Vers. 37.

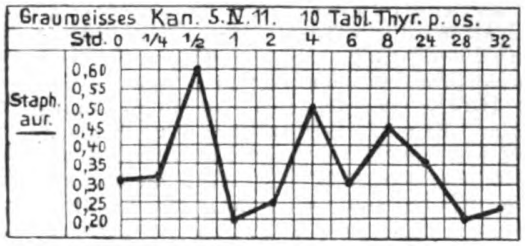


Kurve 23. Vers. 39.

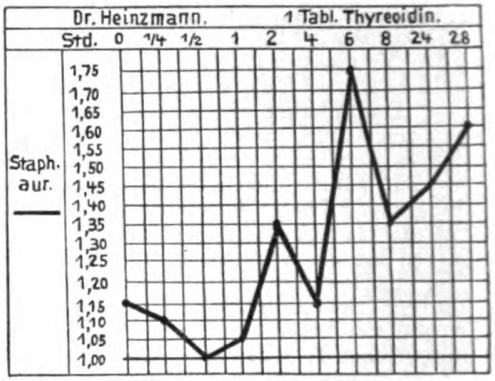


Kurve 24. Vers. 40.

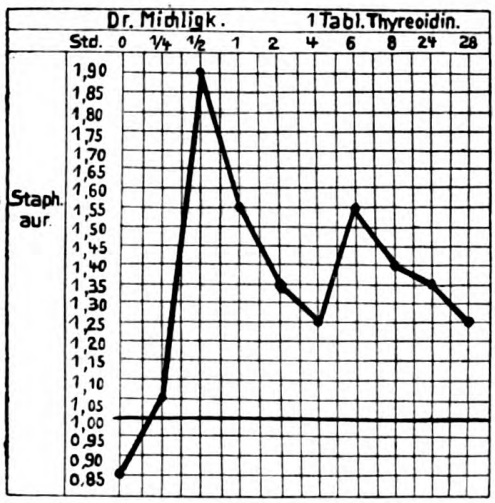
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



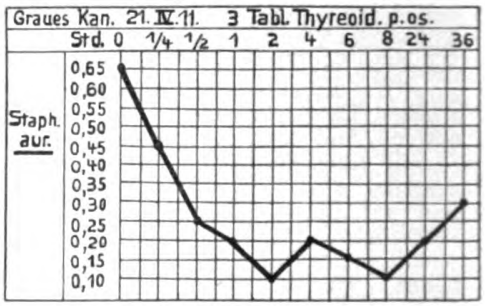
Kurve 25. Vers. 53.



Kurve 27. Vers. 57.



Kurve 26. Vers. 56.



Kurve 28. Vers. 179.

Kurve 21—28. Thyreoidin.

gewichts und sichtlicher Abgeschlagenheit mit starkem Zittern der Versuchstiere eine ungünstige Beeinflussung des opsonischen Index gegen Staphylokokken beobachten. Dabei ist zu bemerken, daß, wie dies bei Kaninchen häufig der Fall ist, die Ausgangszahlen schon verhältnismäßig niedrige waren. Die Kaninchen No. 50 und 51 bekamen nach 8 Tagen nochmals eine Dosis Thyreoidin. Besonders bei den Kaninchen No. 51 (= 53) war dann die Gewichtsabnahme eine besonders rapide, der Index gegen Staphylokokken, welcher gelegentlich auch einmal nach oben schwankte, war überhaupt sehr niedrig. Im ganzen darf man wohl von einer ausgesprochenen Abnahme des opsonischen Index sprechen, die im Laufe der ersten Stunden allmählich einsetzte und oft nach 4—8 Stunden bereits ihr Minimum erreichte.

Zwei Selbstversuche der Herren Dr. Heinzmann und Dr. Michligk, welche jeder eine Tablette Thyreoidin per os zu sich nahmen, haben nicht zu den gleichen Resultaten geführt, indem der Index gegen Staphylokokken bei den beiden Herren bei dieser geringen Dosierung im Gegenteil angestiegen ist und zufällig bei beiden nach 6 Stunden ein Maximum erreichte.

Sehr merkwürdig aber war der Einfluß von sehr geringen Gaben von Thyreoidintabletten bei einer Patientin mit starker Tachykardie und mäßigem Exophthalmus, welche voriges Frühjahr in Strubells Behandlung trat und der vor 20 Jahren von chirurgischer Seite eine Strumaresektion, ganz offenbar wegen Basedow gemacht worden war. Diese Patientin, welche wegen unerträglichen, entschieden thyreogenen Herzklopfens und starker Tachykardie beinahe zur Morphinistin geworden war, nebenbei auch Digitalis mit schlechtestem Erfolg, früher einmal Thyreoidintabletten in starker Dosis bekommen hatte, was sie ebenfalls nur stark herabgebracht hatte, wurde von mir nach Feststellung des Elektrokardiogrammes, das ebenfalls die für Schilddrüsenintoxikation charakteristische Erhöhung der Nachschwankung aufwies, mit Gaben von Heroin und elektrischen Wechselstrombädern mit gutem Erfolge behandelt. Da ich gerade mit den soeben beschriebenen Versuchen an Tieren beschäftigt war, untersuchte ich den opsonischen Index auf Tuberkulose und auf Staphylokokken und gab der Pa-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tientin eine Tablette Thyreoidin, was merkwürdigerweise ein ganz beträchtliches Sinken des osponischen Index gegen beide Bakterien gleichzeitig mit einer exquisiten Besserung der klinischen Beschwerden zur Folge hatte.

Eine weitere, nach Monatsfrist gegebene Thyreoidintablette ließ die beiden Indices auf gleichem Niveau, beeinflußte dagegen das Befinden deutlich ungünstig, während eine dritte und vierte Tablette, die nach 2 resp. $2^1/_2$ Monaten gegeben wurde, der Patientin wieder die Erleichterung verschaffte wie die erste.

So mancher Arzt, der diese Zeilen liest, wird sagen, daß diese wechselnden Erfolge bei einer hochgradig nervösen Frau zweifellos nur auf suggestivem Gebiete liegen können. Wir möchten nur dabei bemerken, daß wir der Patientin von vornherein nicht einmal die Medikation mit der einen Tablette als eine Heilung oder Besserung versprechende dargestellt haben, sondern daß ihr erklärt wurde, wir wünschten mit ihr ein klinisches Experiment behufs feinerer Diagnosenstellung vorzunehmen. Die Patientin kam dann sehr erstaunt nach der ersten Tablette in meine Sprechstunde und erklärte, noch nie habe ihr eine Medikation eine solche Beruhigung verschafft. Aber selbstverständlich würden auch solche Angaben einer erregbaren Frau auf uns nicht einen solchen Eindruck machen, daß wir geneigt wären, irgendwelche weitergehenden Schlüsse auf dieselben aufzubauen. Aber die beträchtlichen Schwankungen der opsonischen Werte gegen Tuberkelbacillen und gegen Staphylokokken, die mit ähnlichen Schwankungen des Körpergewichts einhergingen, sind für uns der unumstößliche Beweis dafür, daß ganz offenbar die opsonischen Immunitätsverhältnisse bei dieser Patientin vollkommen derangierte sein müssen. Es macht dieser labile Zustand auf uns den Eindruck — wenn anders wir der Meinung Raum geben dürfen, daß wirklich die Schilddrüse hier eine Rolle spielt —, als wenn in diesem Falle das innere Sekret dieser Drüse nicht etwa gleichmäßig, wie das klinisch bisher wohl zumeist angenommen wurde, sondern abwechselnd entweder in zu reichlichem oder zu dürftigem Ausmaße in die Blutbahn gelangt, als ob einmal zu viel, das andere Mal zu wenig sezerniert würde. Auf diese Weise wäre einmal der wechselnde Erfolg der kleinen, doch wirklich geringfügigen Thyreoidingaben, andererseits aber die außerdentlich großen und auf keine andere Weise erklärlichen Schwankungen des opsonischen Index gegen Tuberkulose und Staphylokokken und die damit korrespondierende auffallenden Schwankungen des Körpergewichts zu verstehen.

Als diese Untersuchungen über die pharmakodynamische Beeinflussung des opsonischen Index bereits im vollsten Gange waren und zu bemerkenswerten Resultaten geführt hatten, erhielten wir Kenntnis von einigen kurzen Mitteilungen von S. Marbé[1]), der über die Einwirkung von Schilddrüsensubstanz auf den opsonischen Index in vitro und in vivo gearbeitet und eine Erhöhung des opsonischen Index nach Gaben von Thyreoidin gefunden hat. Der Autor, welcher von dem Gesichtspunkte ausgeht, daß in der Schilddrüse mehrere Faktoren von verschiedener physiologischer Wirkung nebeneinander tätig sind, hat sich bemüht, auf chemischem Wege das Thyratoxin vom Thyreoidin zu trennen, wobei er verschiedene Wirkungen feststellen konnte, indem das Thyratoxin den opsonischen Index steigerte, das Thyreoidin ihn im wesentlichen herabsetzte (siehe auch die Arbeiten von Mlle. Fassin[2]), welche Autorin bei der experimentellen Hyperthryreoidosis rasche Vermehrung des hämolytischen Alexins und der bakteriziden Eigenschaften des Serums beobachten konnte). (Siehe ferner die große in französischer Sprache geschriebene Arbeit von Léon Müller: Recherches sur le lieu et le mode d'origine des cytolysines naturelles [Alexines et ambocepteurs normeaux] et les moyens d'en provoquer l'hypersécrétion.)

Es greifen also hier die Untersuchungen anderer Forscher gleichsam wie ein Zahnrad in ein anderes in die unsrigen ein und geben denselben eine Stütze, welche ihre Tragweite vergrößert und das Fundament verstärkt, auf dem fernere Erwägungen und Untersuchungen sich zu bewegen haben.

Die Schlüsse, die wir aber aus unseren obigen Untersuchungen haben ziehen können, werden noch gestützt durch die Tatsache, daß bei keiner anderen Form der Akne die therapeutische Anwendung einer Staphylokokkenvaccine, z. B. des Opsonogen, so ausgezeichnete und so prompte Erfolge zeitigt, wie bei der durch Gaben von Brom und Jod künstlich erzeugten, und daß es auch bei empfindlichen Personen vollkommen gelingt, während einer konsequent durchgeführten Jod- oder

1) Marbé, S., Compt. rend. Soc. de biol. T. 31. 1910. p. 355.

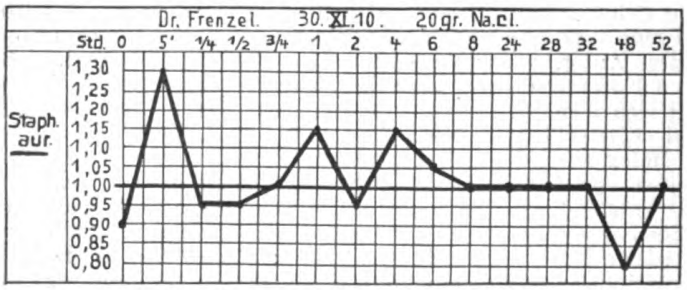
2) Mlle. Fassin, Compt. rend. Soc. de biol. 1907, 9. und 16. März, 20. April; 1909, 20. März.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Brombehandlung das Auftreten von Akne durch regelmäßige Injektionen von Opsonogen direkt hintanzuhalten und zu verhindern.

Es frägt sich nun: Wie kommt diese eklatante Wirkung eines Brom- und eines Jodsalzes zustande? Beruht sie auf einer spezifischen Wirkung, welche dem Jod und dem Brom speziell eigen ist, oder handelt es sich hier um Einflüsse, die wir rein physiologisch-chemisch als Salzwirkungen zu bezeichnen haben?

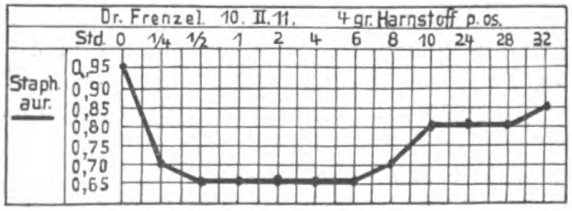
Der Lösung dieser Frage sind wir näher getreten durch Versuche, welche einer unserer Mitarbeiter, Herr Dr. Frenzel, an sich selbst ausgeführt hat. Herr Frenzel hat in drei Selbstversuchen das eine Mal 20 g, das zweite und dritte Mal je 30 g Kochsalz, aufgelöst in 125 resp. 250 g Aqua destillata, auf einen Schluck zu sich genommen. Versuche 16—18. Es ist selbstverständlich, daß zur Aufnahme einer solchen Dosis Kochsalz einmal eine gewisse Begeisterung und Hingabe für die Sache gehört, der wir auch an dieser Stelle unsere Anerkennung nicht versagen möchten. Herr Frenzel, dem während der Versuchsdauer jede weiteren Gaben von Flüssigkeit verweigert wurden, hat Symptome lebhaften Durstes empfunden, sonst aber, abgesehen von einem unangenehmen Gefühl im Magen, keinerlei wesentliche Beschwerden. Es ist nun interessant, mitzuteilen, daß diese doch wesentlich beträchtlicheren Dosen Kochsalz gar keinen irgendwie bemerkenswerten Einfluß auf den opsonischen Index ausgeübt haben. Der Index gegen Staphylokokken blieb vielmehr im wesentlichen auf gleicher Höhe, ist wohl einmal bei dem ersten Versuch nach etwa einer Viertelstunde etwas über die Norm gestiegen, im dritten Versuche ebenfalls nach einer Viertelstunde ein wenig unter die Norm gesunken, hat sich aber sonst durchaus nicht in charakteristischer Weise verändert, etwa wie bei den so viel kleineren Gaben von Jod- und Bromnatrium. (Kurve 29, NaCl.)



Kurve 29. NaCl. Vers. 16.

Es ist also nach diesem klar, daß es sich bei der Senkung des opsonischen Index nach Jod- und Bromnatrium nicht um eine Salzwirkung handeln kann, denn sonst müßte das Einnehmen von 30 g Kochsalz einen größeren Einfluß ausüben, als die Einnahme von 5 g Jod- oder Bromnatrium.

Daß aber derartige Veränderungen des Index nicht ausschließlich auf Jod- und Brompräparate, die Erzeuger von Akne, beschränkt sind, das beweisen zwei Versuche am Leibe des Herrn Frenzel, der das eine Mal 4 g, das andere Mal 6 g Harnstoff geschluckt hat, wobei jedesmal bereits nach einer Viertelstunde eine deutliche negative Phase einsetzte, die nach

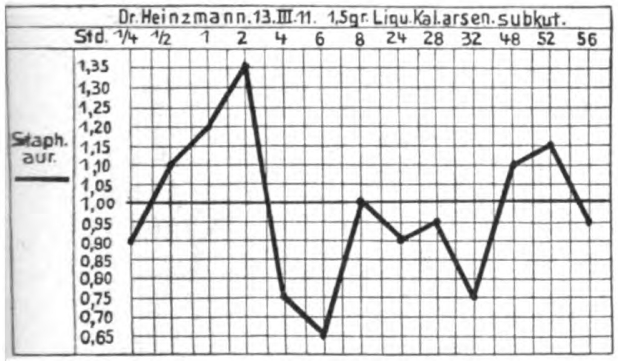


Kurve 30. Harnstoff. Vers. 19.

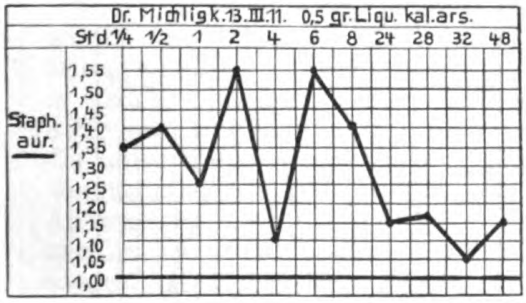
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einer Stunde bereits ihr Maximum erreicht hatte. Versuche 19, 20. Es ist also auch dem Harnstoff die Fähigkeit eigen, die opsonische Immunität gegen Staphylokokken vorübergehend herabzusetzen. (Kurve 30, Harnstoff.)

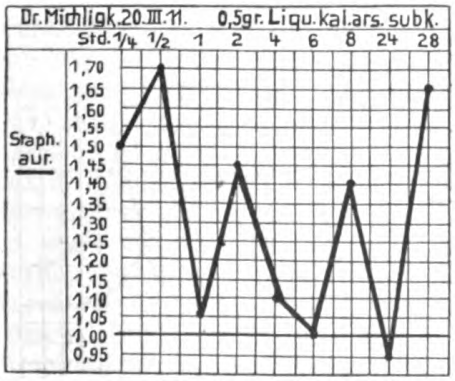
Es lag nun nahe, noch an der Hand anderer Mittel aus unserem Arzneischatz diese Verhältnisse zu studieren, und was hätte wohl näher gelegen, als es einmal mit dem Arsen zu probieren, dessen bakterizide Eigenschaften allen Pharmakologen wohlbekannt sind, und dessen verschiedene chemische Verbindungen gerade für die Behandlung von Hautkrankheiten, besonders für die Acne vulgaris, seit langer Zeit im Schwange sind. (Ich sehe von der ganz neuerdings aufgetretenen Hoch-



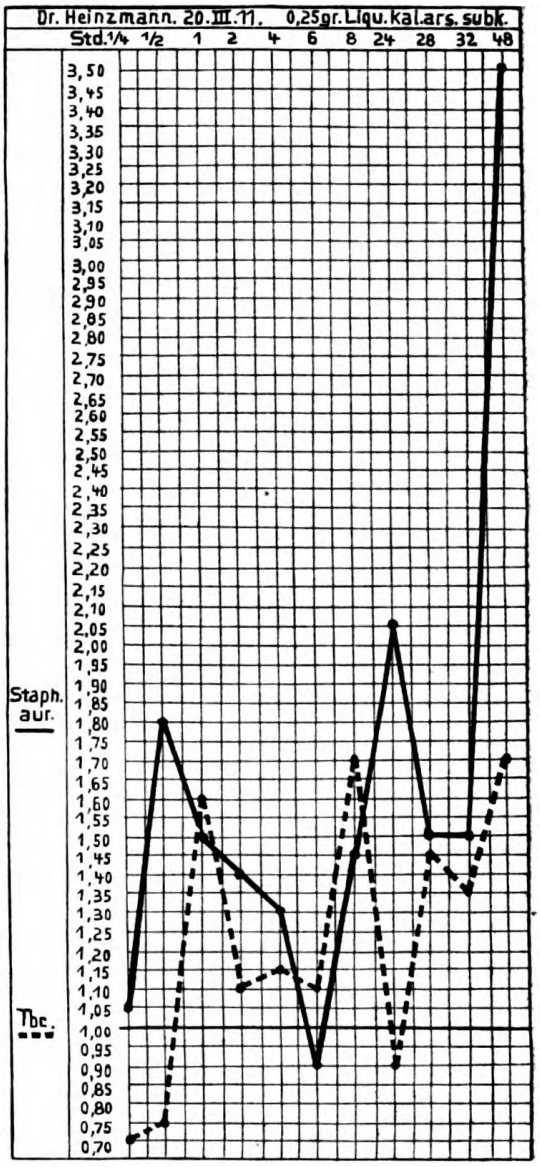
Kurve 31. Vers. 42.



Kurve 32. Vers. 43.



Kurve 35. Vers. 46.



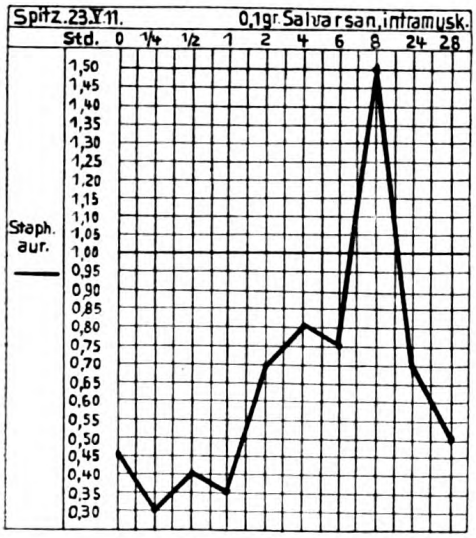
Kurve 33|34. Vers. 44|45.

Kurve 31—35. Liqu. kal. ars.

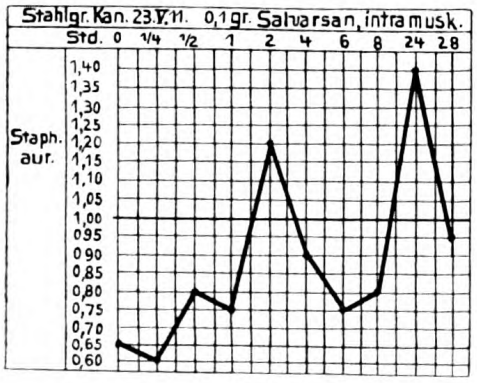
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

flut der Arsenbehandlung aller möglichen Infektionen mit dem Ehrlich-Hataschen Salvarsan vollkommen ab.)

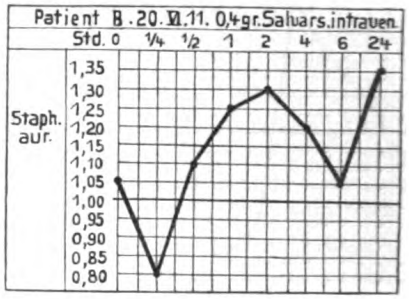
Es ist nun gewiß recht bemerkenswert, daß, wie sich aus den Versuchen am Körper der Herren Assistenten DDr. Heinzmann und Michligk erweisen ließ, die Einwirkung des Arsens (Liquor kalii arsenicosi 0,25—0,5, Versuche 42—47, Kurve 31—35) auf den opsonischen Index eine seinem klinischen, d. h. Akne beseitigenden Effekte durchaus parallel gehende ist, indem der opsonische Index der beiden Herren sowohl gegen Staphylokokken als auch gegen den Tuberkelbacillus in geradezu eklatanter Weise durch die Injektionen dieser Dosis von Liquor kalii arsenicosi in die Höhe getrieben wurde, eine Veränderung, die freilich bei dem Index gegen Staphylokokken sich in noch viel deutlicherer Weise manifestierte als bei dem gegen Tuberkulose. Wenigstens hat der Index



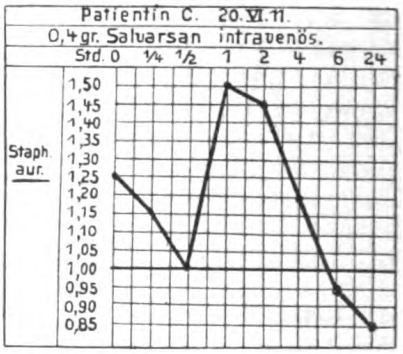
Kurve 36. Vers. 62.



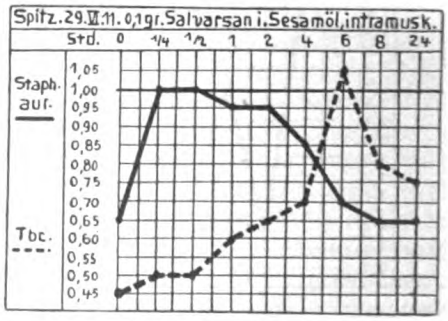
Kurve 37. Vers. 64.



Kurve 38. Vers. 69.

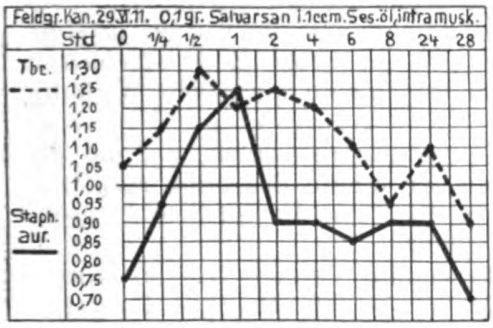


Kurve 39. Vers. 70.

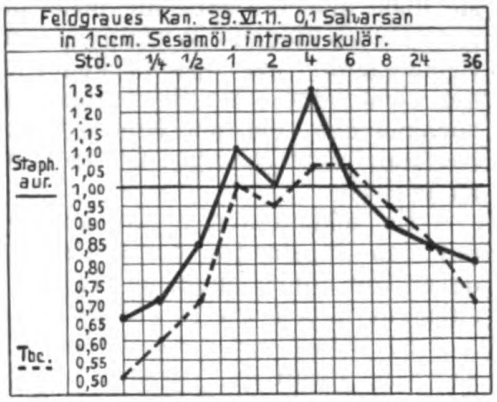


Kurve 40. Vers. 71|72.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 41. Vers. 73|74.



Kurve 42. Vers. 77/78.

Kurve 36—42. Salvarsan.

des Herrn Heinzmann gegen Tuberkulose in Versuch No. 45 nicht jene exquisite und dezidierte eindeutige Steigerung erfahren, wie er bei demselben Herrn bei der gleichen Dosis und am selben Tage gegen Staphylokokken gestiegen ist. Es war ja ganz selbstverständlich, daß wir es uns nicht entgehen lassen konnten, diese Verhältnisse auch an der Hand des nun einmal so hoch aktuelllen Salvarsans zu studieren, was wir zunächst an Hunden und Kaninchen getan haben. Versuche 62—65, 68—70, 71—78 (Kurve 36—42). Es scheint nun, als wenn die Wirkung dieses Mittels, das eine viel höher molekuläre und kompliziertere Verbindung darstellt, und das mit Sesamöl verrieben, intramuskulär injiziert wurde (0,1 Salvarsan mit Sesamöl 1,0 verrieben pro dosi), wohl auch seiner auf diesem Wege erfolgten langsameren Resorption wegen, nicht in gleicher Weise als frappant bezeichnet werden durfte. Immerhin erhellt auch aus diesen Tierversuchen die deutliche Tendenz des Mittels, den opsonischen Index gegen Staphylokokken zu steigern, was bei dem Versuchshund No. 62 freilich erst nach 8 Stunden zu einem deutlichen Ausschlage führte, während die Versuchskaninchen No. 65 und 64 bereits nach 2—4 Stunden eine deutliche Beeinflussung des Blutserums aufwiesen. Kaninchen No. 63 wies nur eine nach einer Viertelstunde erkennbare geringfügige Steigerung auf. (Kurven: Arsen.)

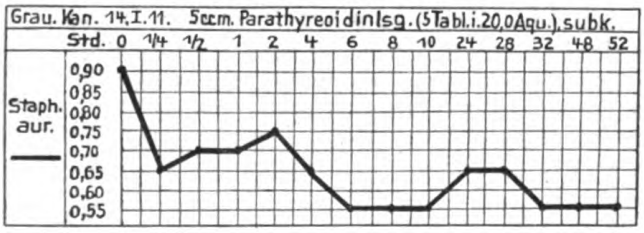
Das Gesamtergebnis dieser Versuche ist nun zunächst die rein biologisch interessante Tatsache, daß die Norm wesentlich überschreitende Veränderungen des opsonischen Index nach oben und nach unten nicht, wie wir bisher angenommen haben, ausschließlich durch im Körper des Menschen oder Versuchstieres bestehende bakterielle Infektionen oder durch die Injektion abgetöteter Bakterienkulturen, also durch spezifische Einwirkungen verursacht werden können, sondern daß es auch auf rein chemischem, also nicht spezifischem Wege möglich ist, die opsonische Widerstandsfähigkeit des Blutserums zu verändern. Und zwar ist dies möglich nicht sowohl durch physiologisch im Körper bereits vorhandene Substanzen, wie z. B. den Harnstoff, als auch andererseits durch zu dem eisernen Bestande unseres arzneilichen Rüstzeuges gehörige, allgemein in der ärztlichen Praxis verwendete Drogen. Wenn diese bei einmaligen Gaben freilich nach relativ kurzer Zeit wieder vorübergehende chemische Beeinflussung des opsonischen Index selbstverständlicherweise auch nicht als eine spezifische imponiert, so kann man

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

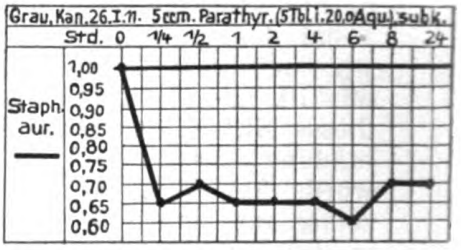
sie doch als eine spezielle bezeichnen insofern, als verschiedene Arzneimittel verschiedene Wirkungen ausüben bei der Erhöhung und bei der Erniedrigung des opsonischen Index, je nach der chemischen Eigenart des verwendeten Medikamentes, während es mit dem im Körper ja stets vorhandenen, bei der Nierenpathologie eine so große Rolle spielenden Kochsalz nicht gelungen ist, trotz höherer Dosen eine opsonische Wirkung zu erzielen.

Es schlossen sich nun an diese Untersuchungen solche an, die wir mit den Substanzen der übrigen Drüsen für innere Sekretion resp. mit deren Hormonen angestellt haben. Ueber die Versuche mit Schilddrüsensubstanz haben wir ja bereits oben berichtet.

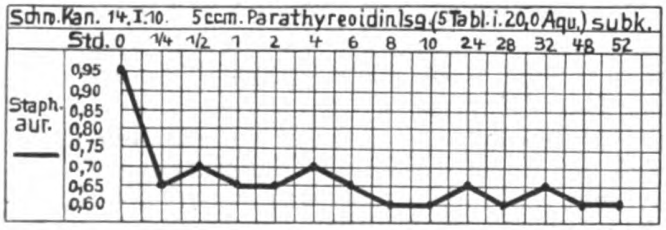
So haben wir Versuche mit Parathyreoidin, Versuch 32—35 (Kurve 43—46), Pituitrin, Versuch 27—30 (Kurve 47—50) (Parke, Davis & Co.), Adrenalin, Versuch 21—26, 31 (Kurve 51—56), und Pankreon, Versuch 58, 59, 62, 67 (Kurve 57—60), gemacht, welche in der Art verliefen, daß nach Parathyreoidin, Pituitrin und Adrenalin der opsonische Index gegen Staphylokokken und Tuberkulose sank, während Pankreon den opsonischen Index gegen beide Krankheitserreger steigerte. Es ist natürlich von ganz besonderer Wichtigkeit, wenn wir daran denken, daß bei Diabetikern, wo wir doch in einem gewissen nicht geringen Prozent-



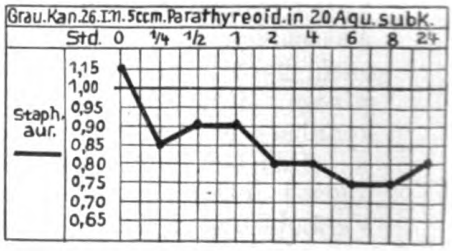
Kurve 43. Vers. 32.



Kurve 45. Vers. 34.

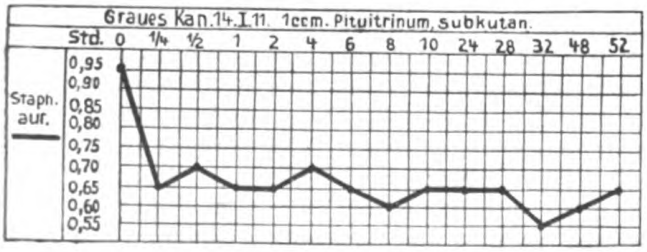


Kurve 44. Vers. 33.

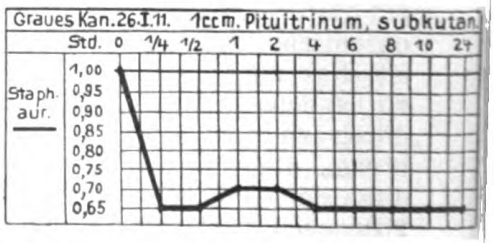


Kurve 46. Vers. 35.

Kurve 43—46. Parathyreoidin.

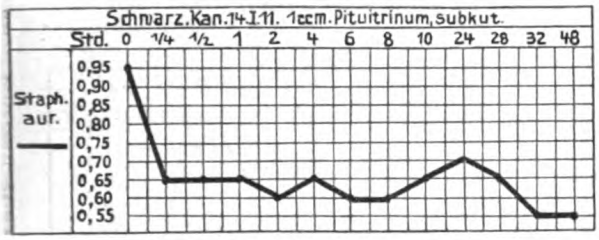


Kurve 47. Vers. 27.

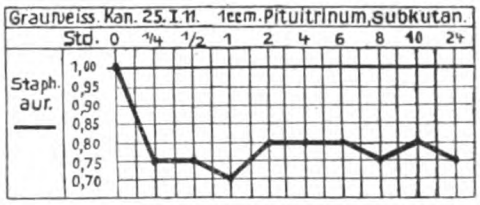


Kurve 49. Vers. 29.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

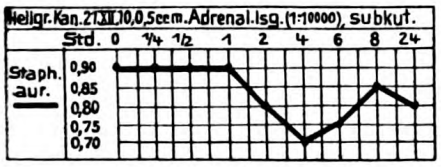


Kurve 48. Vers. 28.

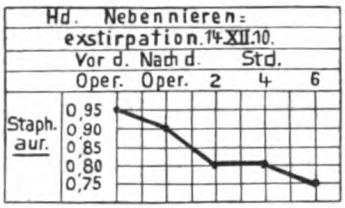


Kurve 50. Vers. 30.

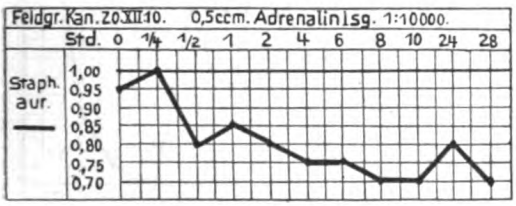
Kurve 47—50. Pituitrinum.



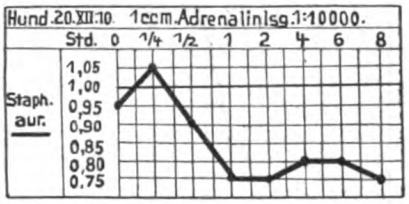
Kurve 51. Vers. 21.



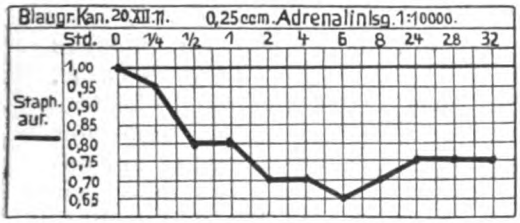
Kurve 54. Vers. 25.



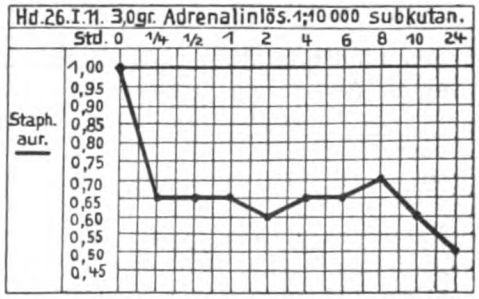
Kurve 52. Vers. 23.



Kurve 55. Vers. 26.



Kurve 53. Vers. 24.

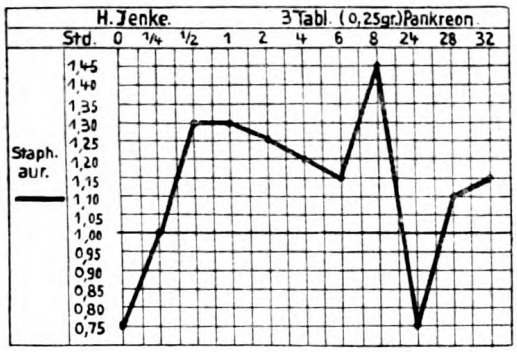


Kurve 56. Vers. 31.

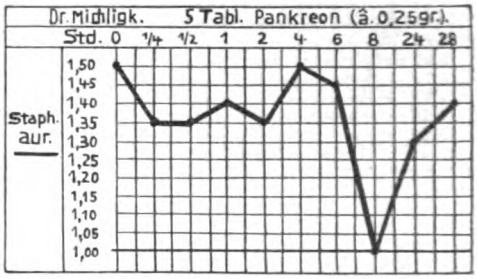
Kurve 51—56. Adrenalin.

satz der Fälle mit Pankreasdegeneration zu rechnen haben, der opsonische Index gegen Staphylokokken nach Dacosta und Beardsley in 70 Proz. der Fälle beträchtlich unter der Norm blieb, auch bei den Diabetikern, welche keine Erkrankung an Furunkulose aufweisen. Die Häufigkeit der Furunkulose bei Diabetikern ist ja andererseits nur allzu bekannt. Da nun die Furunkulose infolge einer Schwäche der Immunität gegen Staphylokokken entsteht, Pankreon aber die Widerstandsfähigkeit gegen Staphylokokken erhöht, so ist der Schluß nicht unberechtigt,

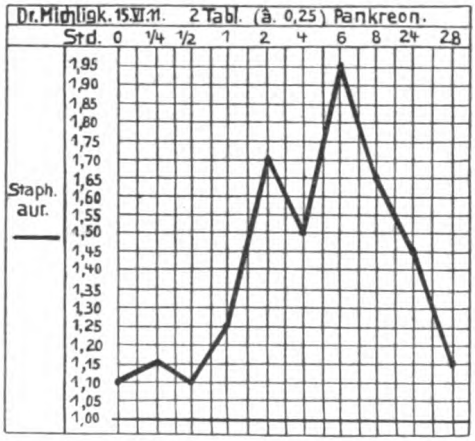
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



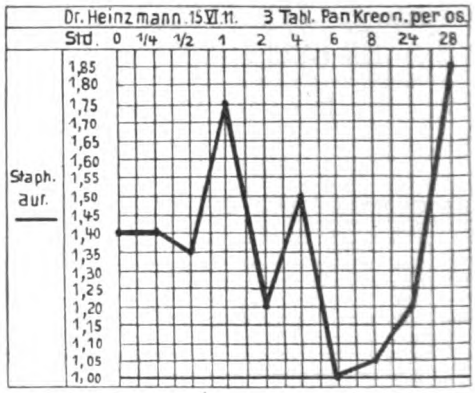
Kurve 57. Vers. 58.



Kurve 58. Vers. 59.



Kurve 59. Vers. 62.



Kurve 60. Vers. 66.

Kurve 57—60. Pankreon.

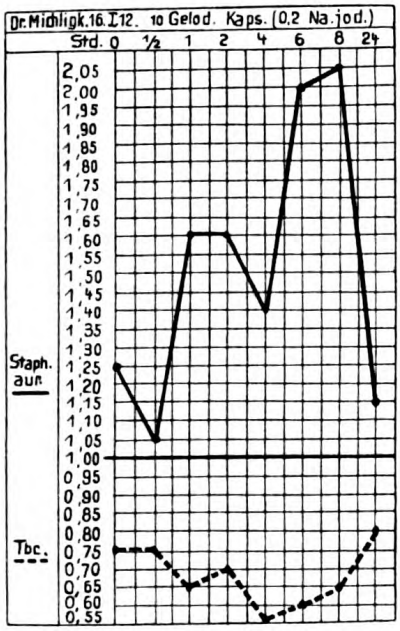
den niedrigen Index gegen Staphylokokken im Blute der Diabetiker auf einen Ausfall der inneren Sekretion des Pankreas zu beziehen.

Es drängte sich nun der Gedanke auf, daß, wenn verschiedene pharmakologische Agentien, wie Jod, Brom, Arsen Thyreoidin, so charakteristische Veränderungen der opsonischen Immunität hervorzurufen imstande sind, daß es dann auch möglich sein müsse, Jod- oder Brom- oder Arsenpräparate von verschiedener Zusammensetzung auf opsonischem Wege zu differenzieren. Zu diesem Zwecke verwendeten wir außer Jod- und Bromnatrium per os Jod- und Bromnatrium und Kalium arsenicosum in Geloduratkapseln, Versuche 92, 93, 100—108, 115—123 (Kurve 61—64), ferner das an organische Substanz gebundene Jod und Brom in Form von Jod- und Bromglidinen, Versuche 85—91, 94—99, 109, 110, 114, 142, 158 (Kurve 65—80), ferner stellten wir Versuche an mit dem als neurotrop bezeichneten Jodival, Versuche 126—132 (Kurve 81—87), und applizierten das Jod extern durch perkutane Einreibungen von Jodvasogen, Versuche 133—135 (Kurve 88—90). Bezüglich der letzteren Applikationsform möchten wir daran erinnern, daß zwar behauptet worden ist, daß in die Drüsen der Haut nach Einnahme per os gelangte Jod erzeuge dort lokale Reizungen und auf solche Weise die Jodakne, daß es uns aber nicht bekannt ist, daß durch Einpinselung von

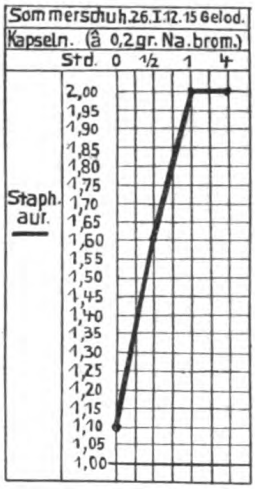
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Jodtinktur oder Einreibung von Jodsalben eine Akne erzeugt wird. Jedenfalls wird eben doch von der Haut aus nicht so viel Jod resorbiert, wie wir per os einführen, und gewiß ist nach den von uns hier vorgetragenen Ergebnissen nicht eine lokale Reizung der Haut, sondern eine Veränderung der Immunität gegen Staphylokokken die Ursache der Akne.

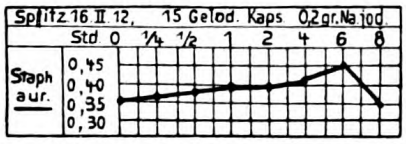
Wir haben nun von allen diesen Mitteln so viel angewendet, als sie dem Jodgehalte der früher von uns verwendeten Dosen von 3 und 5 g Jodnatrium und Bromnatrium entsprach. Das ergab ziemlich beträchtliche Mengen. So mußten wir, um auf der gleichen Höhe zu bleiben,



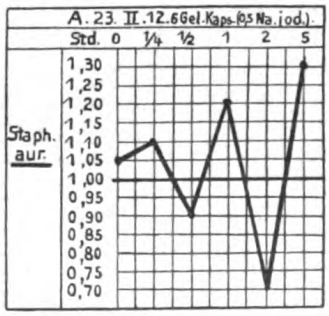
Kurve 61. Vers. 104/105.



Kurve 62. Vers. 108.

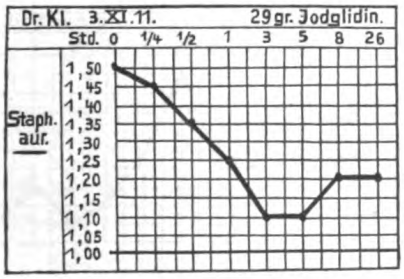


Kurve 63. Vers. 120.

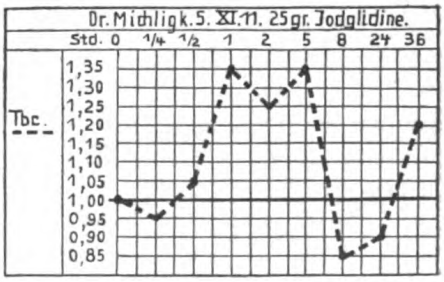


Kurve 64. Vers. 121.

Kurve 61—64. Natrium.

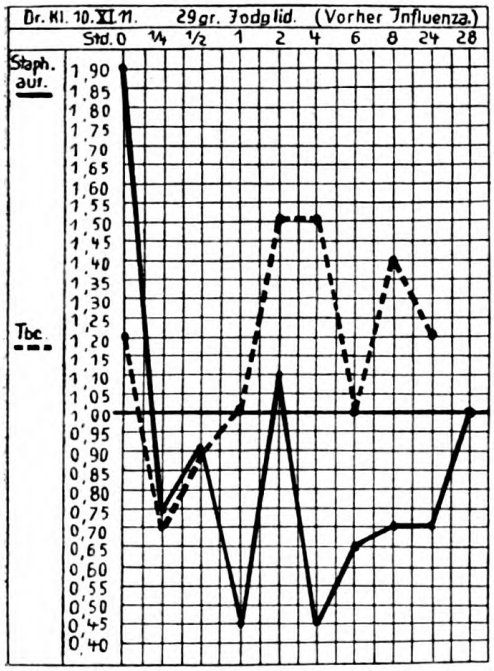


Kurve 65. Vers. 85.

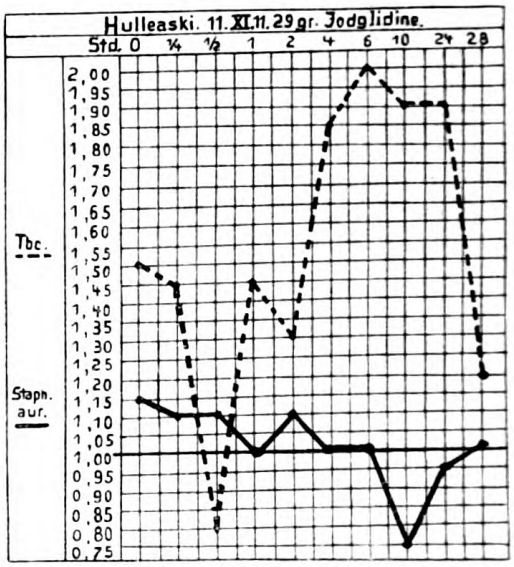


Kurve 66. Vers. 87.

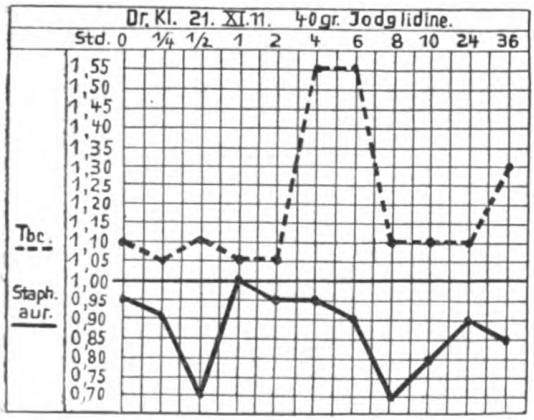
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



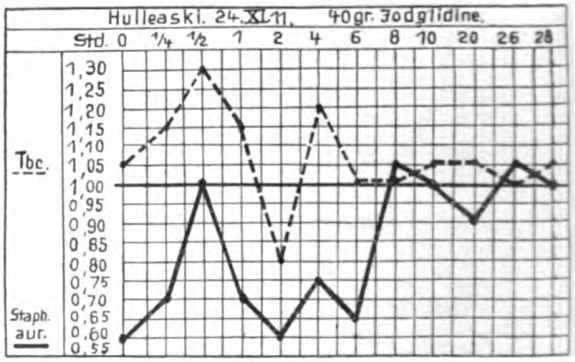
Kurve 67/68. Vers. 88/89.



Kurve 69/70. Vers. 90/91.

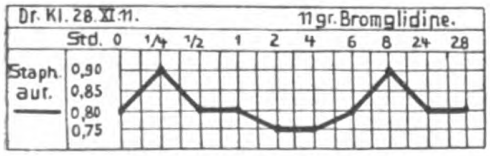


Kurve 71/72. Vers. 94/95.

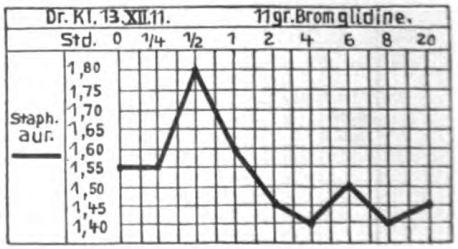


Kurve 73/74. Vers. 96/97.

Kurve 65—74. Jodglidine.

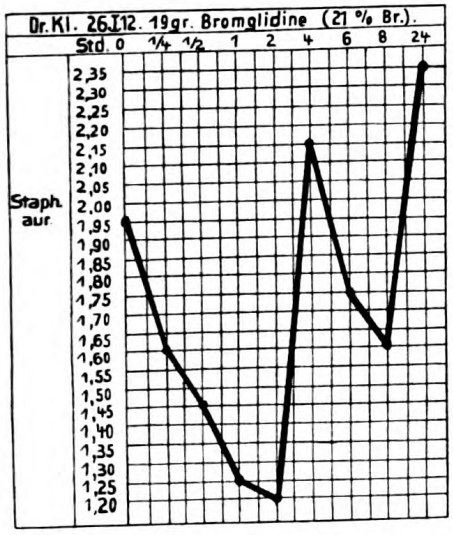


Kurve 75. Vers. 98.

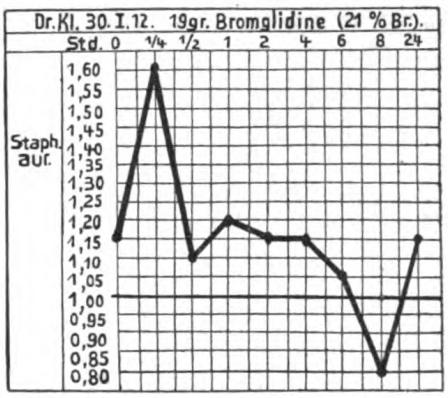


Kurve 76. Vers. 99.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

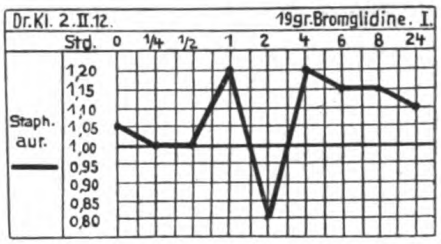


Kurve 77. Vers. 109.



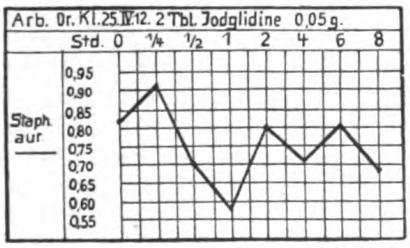
Kurve 78. Vers. 110.

Kurve 75—79. Bromglidine.

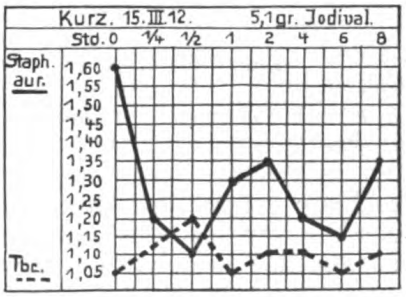


Kurve 79. Vers. 114.

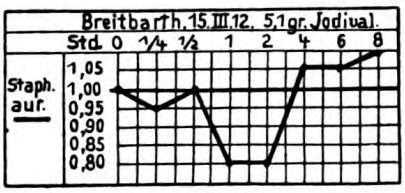
29 resp. 41 g Jodglidine, in Apfelmus verrieben, geben und bis 15 Stück Geloduratkapseln und hätten etwa 45 g 6-proz. Jodvasogen auf die Haut einreiben müssen, was aber untunlich erschien, während 5,1 g Jodivalpulver, entsprechend 3,0 g Jodnatrium, genommen wurden. Am exquisitesten waren wohl die Veränderungen mit großen Dosen Jodglidine, bei welcher ja infolge der festen Bindung des Jods die Aus-



Kurve 80. Vers. 142.

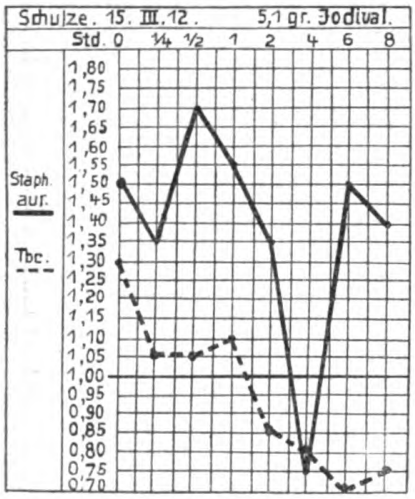


Kurve 82/83. Vers. 129/130.

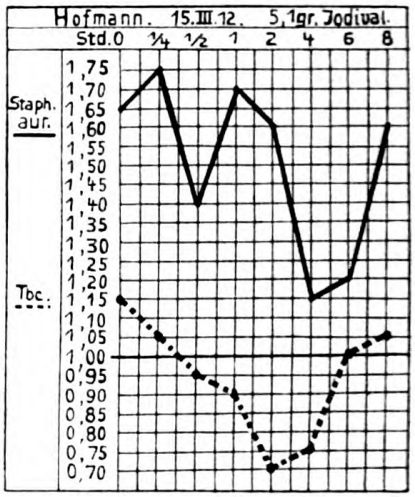


Kurve 81. Vers. 126.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

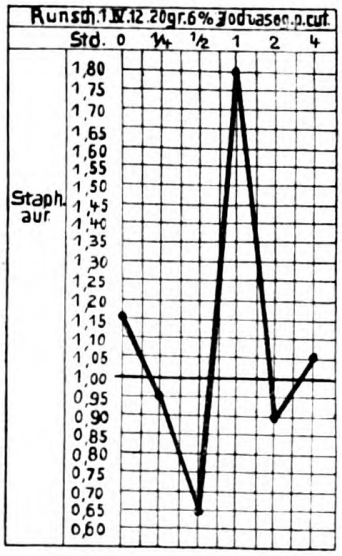


Kurve 84/85. Vers. 127/128.

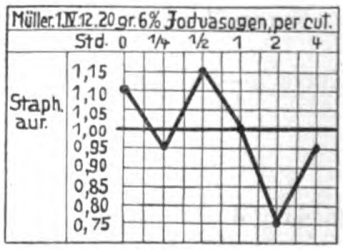


Kurve 86/87. Vers. 131/132.

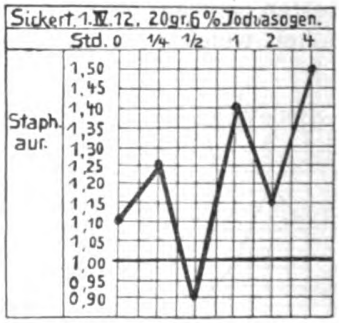
Kurve 80—87. Jodival.



Kurve 88. Vers. 133.



Kurve 89. Vers. 134.



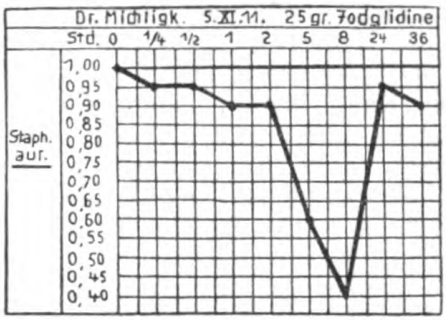
Kurve 90. Vers. 135.

Kurve 88—90. Jodvasogen.

scheidung beträchtlich verlangsamt ist. Denn während die Toleranz gegen die von uns verwendeten großen Dosen bei empfindlichen Individuen von den drei intern verabreichten Präparaten beim Jodival am geringsten ist, ging bei dem einen Selbstversuche von Michligk der opsonische Index gegen Staphylokokken nach Einnahme von 29 g Jodglidine nach 8 Stunden von 1,0 auf 0,19 herab, und zwar ist diese Senkung der opsonischen Kurve ganz allmählich erfolgt, indem nach einer Viertelstunde der Index 0,94, nach einer halben 0,95, nach einer Stunde 0,92, nach 2 Stunden 0,89, also noch ungefähr im Bereich der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Norm war, während er nach 6 Stunden 0,61, nach 8 Stunden 0,19 betrug, nach 24 Stunden die Norm mit 0,95 erreichte. Einen anderen Versuch siehe Kurve 91. Michligk, der als ein lebendes Reagens auf Jod bezeichnet werden kann, bekam die Erscheinungen, die man nach Eingabe großer Jodmengen beobachtet; Kopfschmerzen, Schnupfen und Staphylokokkeninfektionen der Haut, während die gleiche Dosis von anderen trotz beträchtlicher Herabsetzung des opsonischen Index noch recht gut vertragen wurde. Nun kommt aber etwas sehr Merkwürdiges: Während die opsonische Reaktion auf die Jodglidine zweifellos gegenüber den gewöhnlichen Jodnatriumgaben per os bei vielen Versuchen als eine ganz entschieden verlangsamte zu bezeichnen war, trat bei der Einnahme von Jodnatrium in Geloduratkapseln ein ganz anderes opsonisches Verhalten zutage. Wir konnten durchaus nicht in allen, aber in einigen Fällen feststellen, daß ein ganz beträchtliches Steigen des opsonischen Index gegen Staphylokokken nach Gabe von Geloduratkapseln auftrat. So nahm der gegen Jod sehr empfindliche Michligk 10 Geloduratkapseln, Versuch 104, von denen jede 0,2 g Natriumjodat enthielt, und erzielte dadurch eine Steigerung seines opsonischen Index gegen Staphylokokken von 1,25 auf 2,04 binnen 8 Stunden. Ein ganz ähnliches Verhalten konnte ich bei einem Patienten beobachten, der Bromnatrium in Geloduratkapseln bekam. Eine ähnliche Steigerung des Index konnten wir nach perkutaner Einwirkung von Jodvasogen erkennen, Versuche 133—135. Es fragt sich nun, wie wir uns ein derartiges, völlig verschiedenes Verhalten zu erklären haben. Dazu kommt, daß entgegen unseren Erwartungen, welche dahin gingen, daß die perkutane Einreibung von Jod keine nennenswerten Veränderungen der Immunität hervorrufen würde, dies vielmehr in sehr deutlichem Maße, und zwar nach kurzer Zeit der Fall gewesen ist. Nachdem wir nun auch noch die subkutane Einspritzung von Jodsalzen in den Bereich dieser Untersuchungen gezogen haben, die uns gleichfalls zu interessanten, freilich negativen, Resultaten geführt hat, insofern als merkwürdigerweise der Index durch die Injektion von Jodkalium und Jodnatrium nicht verändert wird, glaube ich, ohne auf die nähere Deutung und Erklärung des gesamten, sehr reichhaltigen Materials einzugehen, das in nahezu zweijähriger, mühevoller Arbeit erzielte vorläufige Resultat dahin zusammenfassen zu können, daß bei jeglicher Applikationsweise des Jods mit gangbaren Präparaten verschiedenster Natur Schwankungen der opsonischen Immunität besonders gegen Staphylokokken, aber auch gegen Tuberkulose hervorgerufen werden können, die so beträchtlich sind, daß es in Zukunft nicht mehr möglich sein wird, diese Erscheinungen zu ignorieren.



Kurve 91.

Für die ganze Beurteilung der von uns gewonnenen Resultate ist natürlich von prinzipieller Bedeutung die Frage nach der Resorption und der Ausscheidung der verschiedenen Jodpräparate. Es ist bekannt, daß nach Aufnahme von Jodalkalien freies Jod binnen wenigen Minuten im Mundspeichel nachweisbar sein kann, ein Beweis dafür, daß das Jod

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kaum erst im Darm resorbiert werden dürfte. Diese Tatsache ist den v. Meringschen[1]) Versuchen am Hund gegenüber von Bedeutung, indem dieser Autor nach Abbindung des Hundemagens keine Resorption von Jod konstatieren konnte und hieraus auf physiologische Verhältnisse beim Menschen denselben Schluß gezogen hat. Demgegenüber hat Otto[2]) gezeigt, daß die Jodalkalien im Magen des Meerschweinchens und Kaninchens leichter resorbiert werden, als dies in dem Magen von Katzen und Hunden, auch ohne Abbindung des Magens, zu geschehen pflegt. A. Böhm (Dissertation Erlangen, 1895, zitiert nach Boruttau) nahm das erste Auftreten der Jodreaktion im Speichel als Zeichen des Beginns der Jodalkaliresorption im Magen. Boruttau betont, daß es sich nach seinem Erachten überhaupt um eine wesentliche Lücke in der biochemischen und pharmakologischen Literatur handelt, indem seine sicher äußerst mannigfachen und verwickelten Einwirkungen der in den Intestinaltrakt aufgenommenen Nahrungs- und Getränkebestandteile auf eingeführte Arzneistoffe und vice versa — durch Lösung, Adsorption und chemische Reaktion — kaum systematisch untersucht worden sind. Es lägen zwar die empirischen Empfehlungen der Praxis vor, diese und jene Medikamente vor oder nach der Mahlzeit zu nehmen, indes fehlte es zumeist an einer genauen wissenschaftlichen Begründung; man habe den Eindruck, daß allgemeine Vorstellungen von gegenseitigen Ausfällungen, von Resorptionsverlangsamung oder -beschleunigung maßgebend seien, aber keine experimentelle Durchprüfung in jedem einzelnen Falle.

Boruttau weist auf die interessanten Angaben in der Arbeit von Anten aus Heffters Berner Laboratorium[3]) hin über die Resorption der Jodalkalien, welche augenblicklich als grundlegend angesehen werden kann. Anten wies nach, daß nach einmaliger 0,5 g-Dose das Ausscheidungsmaximum in der zweiten Stunde nach der Einnahme liegt, daß die Dauer der Ausscheidung etwa 40 Stunden beträgt, und daß die mittlere ausgeschiedene Menge 76 Proz. der aufgenommenen beträgt. Daß in letzterer Beziehung die Schwankungen nach Individualität außerordentlich groß sind, ist auch neuerlich nochmals von Heffter betont worden (Med. Klinik. 1910). Auf den wahrscheinlichen Zusammenhang dieses Verhaltens mit der Speicherung in den Organen kommt Boruttau später zurück. Anten fand ferner, daß bei wiederholten Gaben die ausgeschiedene Gesamtmenge größer wird, die Ausscheidungsdauer länger. Endlich fand er, was mit Rücksicht auf die oben erörterte Frage wichtig ist, daß ein gleichzeitig mit dem Jodalkali genossenes Mucilaginosum, wie Gummi arabicum die Resorption verzögerte, derart, daß das Maximum der Ausscheidung statt nach 2, erst nach 3 Stunden eintrat. Dagegen beschleunigte und vermehrte die Aufnahme von Chlornatrium und Kaliumnitrit (welches ja bei saurer Reaktion HJ freimachen kann) die Ausscheidung. Die Aufnahme von Natriumkarbonat hatte dagegen keinen Einfluß und verhindert auch den bei Aufnahme großer Dosen auftretenden Jodschnupfen nicht.

Daß das Maximum der Jodausscheidung in die ersten beiden Stunden fällt, hat auch Witt[4]) bestätigt; derselbe fand ferner, daß bei länger dauernder Jodalkaliabgabe vom zweiten Tage an eine regelmäßige periodische Steigerung in den Vormittagsstunden zu erkennen ist, ebenso wie

1) v. Mering, Klin. Jahrbuch. Bd. 7. Heft 3. 1899.
2) Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 8. p. 427.
3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 48. 1903. p. 331.
4) Dissert. Greifswald. 1905.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

das mit vielen anderen im Harn zur Ausscheidung gelangenden Stoffen der Fall ist.

Weitere Angaben finden sich in einer Veröffentlichung von Singer[1]), welche wesentlich den Vergleich der Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodalkali und Jodipin, und zwar letzteres auch innerlich, im Auge hat. Es wurden danach von dem als Jodipin verabreichten Jod durchschnittlich 78,5 Proz. ausgeschieden, von dem als Jodipin verabreichten 58,5 Proz.; der Rest soll wesentlich als Jodfett abgelagert werden.

Die Schwankungen in der Ausscheidungsgröße sollen beim Jodipin größer sein als beim Jodkali, und zwar soll die Ausscheidung um so größer sein, je größer die Muskelarbeitsleistung, resp. der „Fetthunger" des betreffenden Individuums ist. In der Ruhe wird weniger Jod ausgeschieden, mehr mit Fett abgelagert. Die Beendigung der Jodausscheidung sah Singer bei JK binnen höchstens 60 Stunden, wogegen sie bei Jodipin $4^1/_2$—5 Tage anhielt. Beim JK waren in den ersten 12 Stunden schon 83 Proz. des Jods ausgeschieden, beim Jodipin verläuft die Ausscheidung sehr protrahiert. Noch protrahierter ist natürlich, wie aus den Arbeiten verschiedener Autoren hervorgeht, die Ausscheidung bei der subkutanen Injektion von Jodipin, da hier erst allmählich Resorption des so geschaffenen Jodfettdepots stattfinden muß ....

Boruttau hat schon 1907[2]) die Ausscheidung des Jods bei Darreichung von Jodglidine verfolgt und gefunden, daß dieselbe auch in den ersten Stunden einsetzte, aber langsamer anstieg als beim Jodkali, derart, daß das Maximum erst in den zweiten 12 Stunden erreicht wurde; die Dauer der Ausscheidung war trotzdem nicht länger als beim Jodkali, weder nach einmaliger, noch nach tagelang fortgesetzten Gaben. Das Verhältnis der ausgeschiedenen zu der gegebenen Jodmenge war in den von B. angeführten Versuchen am Menschen wie beim Tier ein sehr vollständiges, die Retention sehr gering; es ist das natürlich ebenso wie bei den Jodalkalien, wo solches auch vorkommt (s. Heffter a. a. O.) individuell verschieden. So hat auch Boruttau zum Teil abweichende Ziffern in seitdem wiederholt mit Jodglidine angestellten Versuchen erhalten: oft wurde wieder nahe 100 Proz., manchmal nur die Hälfte und selbst bis zu 30 Proz. herab des gereichten Jods im Harn (natürlich immer wieder nach Veraschung!) wiedergefunden. Konstant durch alle Ergebnisse geht indessen die Erscheinung, daß das Maximum der Ausscheidung gegenüber den Jodalkalien verspätet, die Dauer der Ausscheidung dagegen nicht oder wenig verlängert ist. Boruttau hat im Anschluß hieran auch die Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodalbacid, sowie von nach Blum und Vaubel selbst hergestelltem Jodeiweiß mit nur substituiertem Jod verfolgt. Die Lösung des letzteren erfolgte mit ziemlich starker NaOH, die Fällung durch Neutralisation mit Essigsäure. Der Konzentration der NaOH ist es offenbar zuzuschreiben, daß aus nativem Hühneralbumin Präparate von durchgehends 3,5 Proz. Jodgehalt erhalten wurden, demjenigen des festjodierten „Kerns" entsprechend.

Boruttau faßt alle eigenen und fremden Befunde zusammen und kommt zu dem Resultat, daß „die Dauer der Jodausscheidung bei der Mehrzahl der betrachteten organischen Jodverbindungen nicht wesentlich diejenige der Jodalkalien übertrifft, welche im wesentlichen binnen

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. 1905. H. 5/6.
2) Dtsche med. Wochenschr. 1907. p. 1490.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

48 Stunden beendet ist. Bei der wenig wasserlöslichen Jodfettsäuren-Kalkseife kann sich die Ausscheidung beträchtlicherer Jodmengen auf 4 Tage und mehr hinziehen; bei den Jodneutralfetten ist sie äußerst protrahiert. Bei allen organischen Jodverbindungen ist das Maximum der Ausscheidung gegen die Jodalkalien, wo es schon in die zweite Stunde fällt, hinausgeschoben. Es kann bei den Jodeiweißpräparaten, und zwar sowohl bei den das Jod in fester, wie den dasselbe zum Teil in lockerer Verbindung enthaltenden, bis in die zweiten 12 Stunden, bei den Jodfettsäuren führenden Präparaten in die zweiten 24 Stunden verzögern. Die Vollständigkeit der Ausscheidung des eingeführten Jod scheint, unabhängig von der Art des Präparates, vor allem von dem individuellen Verhalten des betreffenden Tieres abhängig zu sein."

Beispiele:

S. erhielt um 7 Uhr morgens 2 g Jodglidine mit 188 mg Jod.

Entleerte Harnmengen			mit mg Jod	= pM.
Bis 9 Uhr	380 ccm	7,62	0,020
„ 10 „	150 „	9,65	0,064
„ 1 „	125 „	12,70	0,100
„ 2 „	165 „	6,35	0,039
„ 4 „	140 „	4,19	0,030
„ 6 „	125 „	3,56	0,028
„ 7 „ abends	100 „	2,54	0,025
„ 10 „ „	250 „	6,35	0,025
„ 7 „ morgens des nächsten Tages	450 „	11,43	0,026
„ 9 „ „	250 „	6,35	0,025
„ 10 „ abends	900 „	9,00	0,010
„ 7 „ morgens des 3. Tages	630 „	Spur	—
		Summe 79,74 = 42,4 Proz. d. aufg.	

Derselbe erhält morgens 7 Uhr 2 g Jodeiweiß aus Eieralbumin mit 70 mg festgebundenem Jod.

Entleerte Harnmengen		mit mg Jod	= pM.
bis 8½ Uhr	175 ccm	Spur	—
„ 10 „	100 „	2	0,020
„ 11 „	100 „	1,8	0,018
„ 2 „	200 „	12	0,060
„ 4½ „	150 „	3,6	0,024
„ 6 „	100 „	3,6	0,036
„ 7 „ abends	50 „	1	0,020
„ 9½ „ „	200 „	3,6	0,018
„ 7 „ morg. d. nächst. Tages	600 „	12	0,020
„ 9 „ „	200 „	2,4	0,012
„ 12 „ mittags	400 „	2,4	0,006
„ 10 „ abends	500 „	2,5	0,005
„ 7 „ morg. d. 3. Tages	500 „	Spur	—
Summa		46,9 = 69 Proz. des gereicht.	

Derselbe erhält morgens 7 Uhr 2 g Jodalbacid mit 91,6 mg Jod.

bis 9 Uhr	300 ccm	Spur	—
„ 11½ „	220 „	4,5	0,022
„ 1 „	150 „	12	0,080
„ 2 „	100 „	8	0,080
„ 4½ „	100 „	10	0,100
„ 7 „ abends	230 „	16	0,069
„ 10 „ „	100 „	7,1	0,071
„ 7 „ morg. d. nächst. Tages	400 „	8,0	0,020
„ 10 „ abends	1000 „	8	0,005
„ 7 „ morgens	710 „	Spur	—
Summa		70,6 = 77,1 Proz. d. gereicht.	

Zum Resorptionsmechanismus organischer Jodverbindungen meint Boruttau, „die Verschiedenheiten im ersten Auftreten, im Verlauf und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in der Dauer der Jodausscheidung bei der innerlichen Gabe der verschiedenen organischen Jodpräparate müssen erklärt werden durch die Form, in welcher das betreffende Präparat resorbiert wird, die Geschwindigkeit der Resorption, das Maß, in welchem Jod im Körper zurückgehalten wird, endlich die Vorgänge bei der Ausscheidung durch die Nieren".

Wird Jod in Gestalt von Jodalkalien gegeben, so wird es als solches, d. h. bei der Tendenz des Organismus zur Erhaltung des osmotischen Gleichgewichts und bei der weitgehenden Dissoziation der Körperelektrolyten, in Ionenform resorbiert werden und zirkulieren. In gleicher Gestalt, als Jodalkali, wird es auch im Harn ausgeschieden, und zwar, wie wir gesehen haben, in individuell sehr verschiedener Vollständigkeit. Das nicht ausgeschiedene wird retiniert — wie und wo wird Gegenstand des nächsten Paragraphen sein.

Aber auch bei Darreichung von Jod in organisch gebundener Form erfolgt die Ausscheidung im Harn stets in ganz überwiegendem Maße als Jodalkali; nach Jodeigonnatrium fanden Mosse und Neuberg[1]) zwar Jodhippursäure im Harn; und bei Jodglidine fand auch Boruttau kleine Mengen organischen gebundenen Jods. Indessen handelt es sich einerseits meistens um kleine Mengen im Verhältnis zum anorganischen Jodgehalt, und zweitens muß das nachgewiesenermaßen oft sehr bedeutende Jodbindungsvermögen des Harns als solches berücksichtigt werden. Das Jod muß also, um ausgeschieden werden zu können, aus der organischen Verbindung abgespalten werden. Dies kann schon vor oder während der Resorption oder nachher im Stoffwechsel erfolgen.

Zur Entscheidung, wie weit schon vor der Resorption resp. während derselben Abspaltung stattfindet, muß das Verhalten der Verbindungen den Verdauungssäften gegenüber, sowie die Resorptionsweise der Stoffe, an welche das Jod gebunden ist, im allgemeinen, näher betrachtet werden. Da die per os einverleibten Halogenverbindungen stets eine gewisse Zeit mit wässerigen Flüssigkeiten — als solche ist im wesentlichen der Inhalt des Verdauungskanals zu bezeichnen — in Berührung bleiben, so wird zunächst die Halogenabgabe an solche bei längerem Verweilen interessieren. Bei kürzerem Schütteln mit Wasser gibt keines der hier betrachteten Präparate mehr als Spuren freies Jod oder JH an Wasser ab; auch das etwas wasserlösliche Jodival macht hiervon keine Ausnahme.

Mit Jodeiweißkörpern hat Boruttau Versuche mit längere Zeit hindurch fortgesetzter Dialyse von in wenig Wasser aufgeschwemmtem Präparat durch Pergamentpapier gegen viel, häufig gewechseltes Wasser in kühlem Raume angestellt. Es gingen stets Spuren Jod, bei lockerer Bindung auch größere Mengen in das Dialysewasser über. In weiteren Versuchen wurde die Dialysatorflüssigkeit mit 2 Proz. NaOH alkalisch gemacht, wobei das Jodeiweiß ganz oder teilweise in Lösung ging. Es enthielt hier nach 7-tägigem Dialysieren die Flüssigkeit, die ursprünglich enthalten hatte:

1 g Jodglidine mit 99,4 mg Jod	noch	25,6 mg
1 g wie oben fest jodiertes Hühnereiweiß mit 38,1 mg Jod	„	17,78 „
1 g Jodalbacid mit 45,7 mg Jod	„	43,18 „

Boruttau kommt dann zur Besprechung der Wirkung des Pepsins zusammen mit Magensalzsäure. Dasselbe wird, wie man von vornherein

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. 1903 p. 427.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

annehmen muß, in der Weise wirken, daß es fest jodierte bzw. bromierte Eiweißkörper in jodierte bzw. bromierte Proteosen und Peptone spaltet. Aber auch bei Jodeiweißpräparaten, die locker gebundenes bzw. mehr oder weniger fest adsorbiertes Halogen bzw. Halogenwasserstoffsäure enthalten, wird ganz offenbar eine solche lockere Bindung bzw. Adsorption für die bei der Verdauung entstehenden Proteosen und Peptone weiter bestehen bzw. wieder eintreten, — um so mehr, als ja auch die Magensalzsäure mit ihnen lockere Verbindungen eingeht (wenn Peptone aus Eiweißkörpern der Speisen vorhanden sind, werden sich die Magensalzsäure und die Halogensäure des Halogeneiweißes in ihrer Bindung bzw. Adsorption vermutlich auf beide verteilen). Verbindungen der ClH, und JH mit Eiweiß- und Leimpeptonen („Pepton- bzw. Glutinpepton-Chlorhydrat" usw.) sind vor längerer Zeit von Paal angegeben worden, und es hat O. Schulz in seiner Dissertation (Erlangen 1897) die Jodausscheidung nach Aufnahme von „jodwasserstoffsaurem Pepton" verfolgt und aus den Ergebnissen die therapeutische Verwendbarkeit desselben statt der Jodalkalien gefolgert.

Tabelle Boruttau.

Substanz	Fest gebund. Jod-Hühnereiweiß	Jodalbacid	Jodglidine	Bromglidine
Angewendete Menge	0,5 g	0,5 g	0,9 g	1,1 g
darin J. resp. Br.	19 mg J.	22,8 mg J.	87,6 mg J.	107,4 mg Br.
Unverdauter Rückstand	0,25 g	0,3 g	0,3 g	0,4 g
darin J. resp. Br.	8 mg J.	12,8 mg J.	22,9 mg J.	41,9 mg Br.
in Proz. des angewendeten	42,1 Proz.	56,1 Proz.	26,1 Proz.	39,0 Proz.
Acidoprotein	0,13 g	0,05 g	0,25 g	0,25 g
darin J. resp. Br.	4 mg J.	2,2 mg J.	15,2 mg J.	13,4 mg Br.
in Proz. des angewendeten	21,0 Proz.	9,7 Proz.	17,3 Proz.	12,5 Proz.
„Pepton"	0,12 g	0,15 g	0,25 g	0,25 g
darin J. resp. Br.	4 mg J.	4 mg J.	9,5 mg J.	4,7 mg Br.
in Proz. des angewendeten	21,0 Proz.	17,5 Proz.	10,8 Proz.	4,4 Proz.
Im alkohol. Filtrat J. resp. Br.	3 mg J.	3,7 mg J.	40 mg J.	47,4 mg Br.
in Proz. des angewendeten	15,8 Proz.	16,2 Proz.	45,7 Proz.	44,1 Proz.

Wie vorstehende Uebersicht von Beispielen zeigt, sind von dem gesamten Halogengehalt an die Verdauungsprodukte Acidoprotein, Proteosen und Peptone gebunden geblieben beim fest jodierten Hühnereiweiß 42 Proz., beim Jodalbacid 27,2 Proz., beim Jodglidine 28,1 Proz., beim Bromglidine 16,9 Proz. Abgespalten, anscheinend durchwegs in anorganischer Form, wurden bei den ersten Präparaten rund 16 Proz., bei den beiden letzteren rund 45 Proz. Es ist nun aber zu bedenken, daß der Verdauungsversuch in vitro mit den Verhältnissen der natürlichen Magenverdauung nicht wohl durchweg parallel gestellt werden darf, — in dem vorliegenden Falle um so weniger, weil ein beständiges Schütteln resp. Rühren des Verdauungsgemisches unterbleiben mußte. Es muß bestimmt angenommen werden, daß im Magen die Verdauung in viel kürzerer Zeit eine viel vollständigere ist, so daß also weniger oder gar kein unverdautes Halogeneiweiß hinterbleibt, weit mehr Halogen in den Verdauungsprodukten enthalten sein und weniger oder gar keins in anorganischer Form abgespalten werden wird.

In nochmaliger Zusammenfassung dessen, was uns Verdauungsversuche und an solche anschließende Betrachtungen über Ort und Art der Resorption der in Rede stehenden Körper auszusagen gestatten, sagt Boruttau, daß Halogenkali offenbar am schnellsten und schon im

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Magen resorbiert wird, daneben hier vielleicht etwas, aber wenig, von den Halogeneiweißkörpern. Die größte Menge oder das gesamte Halogen bei allen organischen Halogenverbindungen gelangt im Darm zur Resorption, bei den Halogenfettsäure-Kalkseifen wohl langsamer als bei den Halogeneiweißen und dem Jodival. Halogenaddierte Neutralfette scheinen manchmal schlecht oder gar nicht vom Verdauungskanal aus resorbiert zu werden.

Zur Form des Jodtransportes im Blute spricht sich Boruttau dahin aus, daß, wenn wir das Schicksal von Nahrungsstoffen und Medikamenten einigermaßen bis ganz nahe an die resorbierenden Elemente der Darmwand heran verfolgen können, doch der eigentliche Resorptions- und Assimilationsmechanismus, soweit er in der Darmwand lokalisiert ist, unserer direkten Untersuchung sogut wie unzugänglich bleibt, und wir uns höchstens bemühen können, über das nächste Schicksal der resorbierten Stoffe durch Untersuchung des Blutes etwas zu erfahren, bei der schnellen Zirkulation und Ausscheidung aus dem Blute, zumal bei geringen Mengen, eine oft schwierige, ja unlösbare Aufgabe.

v. Fürth und Friedmann[1]) haben bei Katzen, welche Jodalbacid resorbierten (bei einzelnen dieser Tiere war dies nach der Angabe der Autoren überhaupt nicht der Fall), Extrakte des Darminhaltes, der Darmwand, sowie endlich das Blut auf das Verhältnis des noch an Eiweiß und dessen Spaltprodukte gebundenen und des organischen Jodes untersucht, indem sie den Phosphorwolframsäure-Niederschlag einerseits und das Filtrat von diesem andererseits analysierten. So enthielt in dem einen Falle:

	der Niederschlag	das Filtrat
beim Darminhalt	176,00 mg	3,3 mg
bei der Darmwand	0,79 „	2,8 „
beim Blut	0,45 „	3,28 „

Die Autoren schließen daraus, daß der geprüfte Jodeiweißkörper bei der Resorption eine so tiefgreifende Spaltung erfährt, daß das Jod in der Darmwand und im Blut nicht als Jodproteose und -Pepton, sondern als Jodalkali auftritt.

Boruttau hat bei Kaninchen, welche eine größere Dosis von Sajodin resp. Jodival erhalten hatten, Blut direkt aus der Carotis in siedender, angesäuerter Natriumacetatlösung aufgefangen, das eingedampfte, eiweißfreie Filtrst nach Kochen mit weiterem Säurezusatz zwecks Spaltung etwa vorhandener Jodfettseifen mit Aether erschöpft und dann das so behandelte Filtrat einerseits, das Koagulum plus dem Aetherextrakt andererseits auf seinen Jodgehalt analysiert. Derselbe fand sich im Filtrat viel größer als im Koagulum plus Aetherextrakt, so nach Sajodin einmal 2,1 mg gegen 1,0, ein andermal 3,4 mg gegen 1,8 mg, beim Jodival 3,0 gegen 0,5. Es wird also offenbar auch hier jedenfalls ein weit größerer Anteil des Jods im Blute in organischer Form als in organischer Bindung transportiert. Wahrscheinlich gilt dies für alle organischen Halogenverbindungen.

Es ist nun wohl angesichts dieser Befunde anderer Autoren zweifellos von dem größten Interesse, zu wissen, daß die Einführung von Jodalkalien, speziell Jodnatrium (aber auch Bromnatrium) in den Darm vermöge der Geloduratkapseln wenigstens in einigen Fällen eine prinzipiell veränderte Immunitätsreaktion hervorruft, nicht, wie man erwarten sollte,

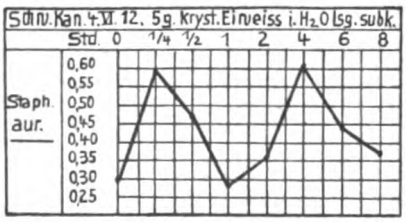
1) Arch. f. exp. Pathol., Festschr. f. Schmiedeberg, 1908. p. 214.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

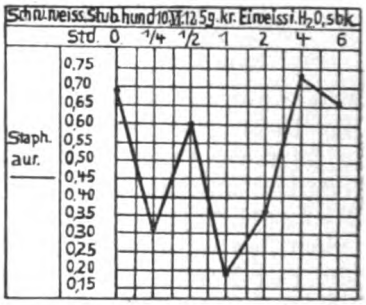
lediglich ein verlangsamtes Eintreten opsonisch reaktiver Zustände. Diese Tatsache ist um so bemerkenswerter, als es nach den klinischen Beobachtungen des einen von uns (Strubell) über jeden Zweifel erhaben ist, daß die Darreichung der Jodalkalien via Geloduratkapseln vom Darm aus eine Verbesserung der Toleranz dem Jod gegenüber bei einer ganzen Reihe von Patienten im Gefolge hat, Patienten, welche bei der Gabe der üblichen Jodalkalilösungen stets über Jodschnupfen und Kopfschmerzen gejammert hatten, und die nun nach Strubells Erfahrungen, besonders einige Fälle von Asthma bronchiale, positiv angaben, daß sie in dieser Form keinerlei oder nur geringe Zeichen von Jodismus zu erleiden hätten. Diese klinische Tatsache ist übrigens auch durch die Zeugnisse einwandfreier anderer Beobachter erhärtet.

Es frägt sich nun tatsächlich: Ist es möglich, die bessere Toleranz mancher Patienten den Jodalkalien in Geloduratkapseln gegenüber mit dem gelegentlichen Steigen der opsonischen Kurve gegen Staphylokokken in solchen Fällen in einen wissenschaftlich eindeutigen Konnex zu bringen? Diese Frage aufzuwerfen, halten wir für so wichtig, daß wir ihre Beantwortung gern vorsichtig einer hoffentlich nicht mehr zu fernen Zukunft überlassen.

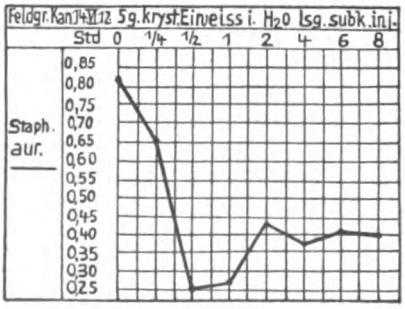
Wenn man nach Boruttau unter den physiologischen Wirkungen des Jods gewöhnlich diejenigen versteht, welche bei innerer Darreichung seiner Alkalisalze auftreten, so ist es ebendoch sehr interessant, aus unseren Versuchen zu erfahren, daß die subkutane Injektion von Jodkalium im Gegensatz zur internen keinerlei Veränderungen des opsonischen Index gegen Staphylokokken hervorruft, während, wie wir schon



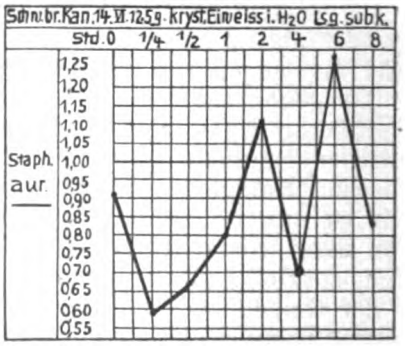
Kurve 92. Vers. 151.



Kurve 93. Vers. 152.



Kurve 94. Vers. 155.



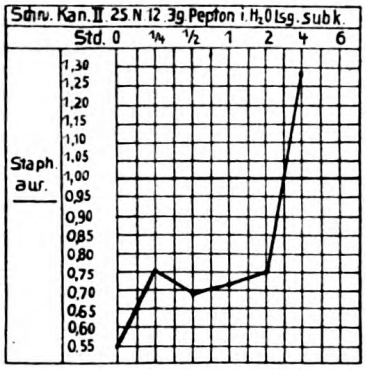
Kurve 95. Vers. 156.

Kurve 92—95. Krist. Eiweiß.

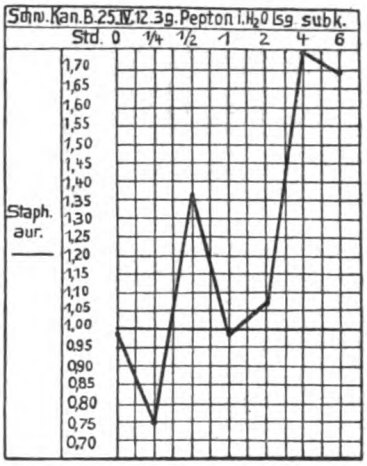
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oben erwähnt haben, die perkutane Einreibung von Jodvasogen sehr exquisite Schwankungen, und zwar nach oben, zeigt. Versuche 133—135.

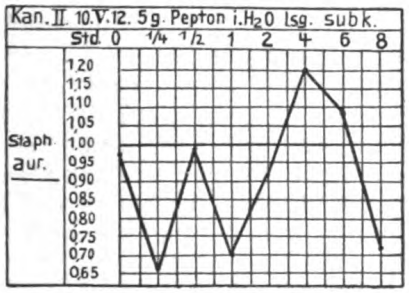
Was die Resorption und Ausscheidung des Jods bei der Verab-



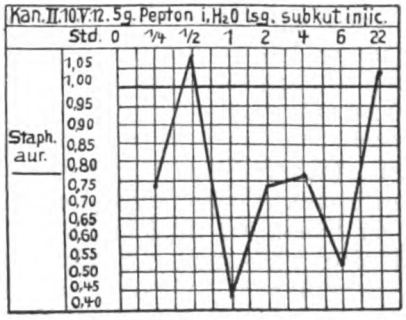
Kurve 96. Vers. 143.



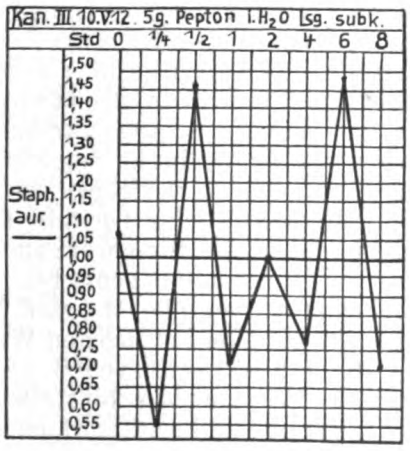
Kurve 97. Vers. 144.



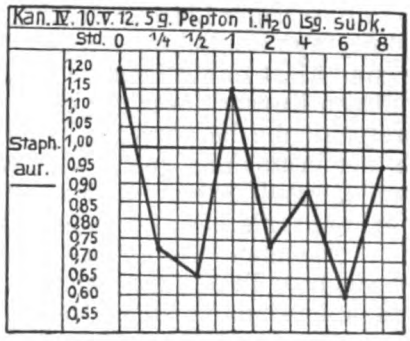
Kurve 98. Vers. 145.



Kurve 99. Vers. 146.

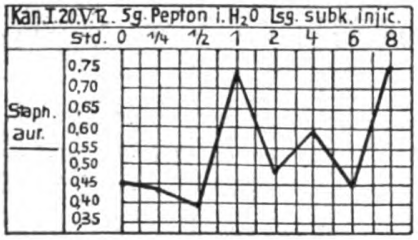


Kurve 100. Vers. 147.

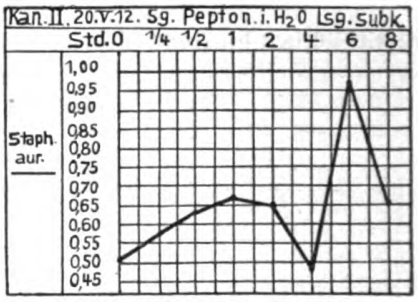


Kurve 101. Vers. 148.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 102. Vers. 149.



Kurve 103. Vers. 150.

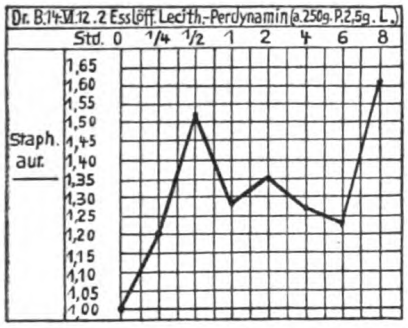
Kurve 96—103. Pepton.

reichung von Jodeiweißpräparaten anlangt, so fehlt es sehr an quantitativen Daten in der Literatur. Boruttau hat über diese Frage interessante Versuche, speziell auch mit der Jodglidine, angestellt (s. o.).

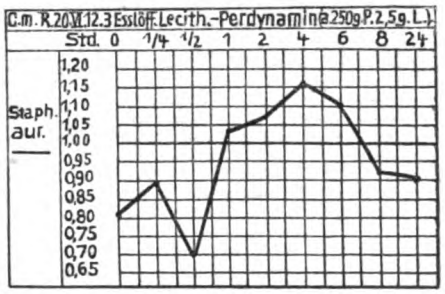
Zweifellos aber ist die Ausscheidung des Jods bei den Jodeiweißpräparaten, sowohl bei denen, wo das Jod fester, als bei denen, wo das Jod lockerer gebunden ist, verlangsamt, wenn auch die Gesamtdauer der Ausscheidung nicht oder weniger verlangsamt ist. Dies deckt sich ja vollkommen mit unseren opsonischen Befunden, bei denen die tiefste und Hauptwirkung im Sinne der am weitesten nach unten gehenden negativen Phase oft erst nach 8 oder mehr Stunden aufgetreten ist, ganz im Gegensatz zu den per os gereichten Jodalkalien.

Wenn wir aber jetzt die Betrachtung der Verhältnisse bei den verschiedenen Jodpräparaten verlassen, so schließen sich den bisher aufgeführten weitere Versuche an, welche wir mit verschiedenen Eiweißpräparaten angestellt haben. Es erschien doch nötig, besonders mit Rücksicht darauf, daß doch die Bakterienvaccine zum großen Teil Eiweißsubstanzen darstellen, festzustellen, inwieweit das Eiweiß oder seine Abbauprodukte opsonische Veränderungen hervorzurufen imstande sind. Und da haben wir zunächst mit kristallisiertem Eiweiß gearbeitet, das wir in wässeriger Lösung bei Kaninchen und Hunden in subkutaner Einspritzung verwendet haben. Versuche 151—153, 155, 156 (Kurve 92—95). Es ist unmöglich, hier von einheitlichen Resultaten zu sprechen, indem das eine Mal eine deutliche Senkung und darauffolgende Steigerung des Index resultierte, während andere Versuche eine scheinbar völlig indifferente Wirkung des kristallisierten Eiweiß ergaben. Ganz Aehnliches fanden wir bei der Einverleibung von Pepton Witte (Versuche 143—150, Kurve 96—103) in wässeriger Lösung subkutan, das zum Teil recht brüske, aber scheinbar doch regellose Schwankungen des Index gegen Staphylokokken bewirkte. Wir sind nicht in der Lage zu behaupten, daß man irgend etwas Bindendes aus diesen Kurven aussagen kann. Dagegen war es uns im höchsten Maße interessant, die hervorragend deutlichen Wirkungen zu verfolgen, welche nach der Aufnahme per os eines Lecithinpräparates, des Lecithin Perdynamin, resultierten. Und zwar waren hier exquisite Steigerungen des staphylo-opsonischen, besonders aber auch des tuberkulo-opsonischen Index zu erkennen, welche aus den beigegebenen Kurven über die zum Teil über mehrere Tage ausgedehnten Versuche in der allerdeutlichsten Weise zu erkennen sind. Versuche 154, 157, 159—168, 172—174 (Kurve 104—118). Es ist doch unter allen Umständen höchst merkwürdig zu konstatieren, daß die vielfach betonte günstige klinische Wirkung von Lecithinpräparaten auf die Ernährung und den Stoffwechsel herabgekommener, anämischer und nervöser Patienten durch die so sehr in die Augen springenden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



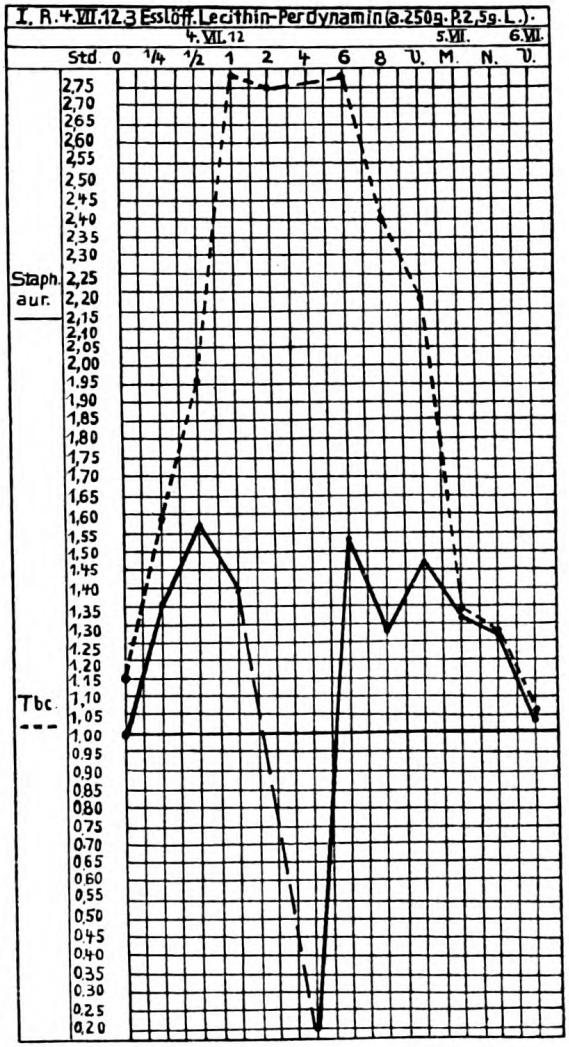
Kurve 104. Vers. 154.



Kurve 105. Vers. 157.

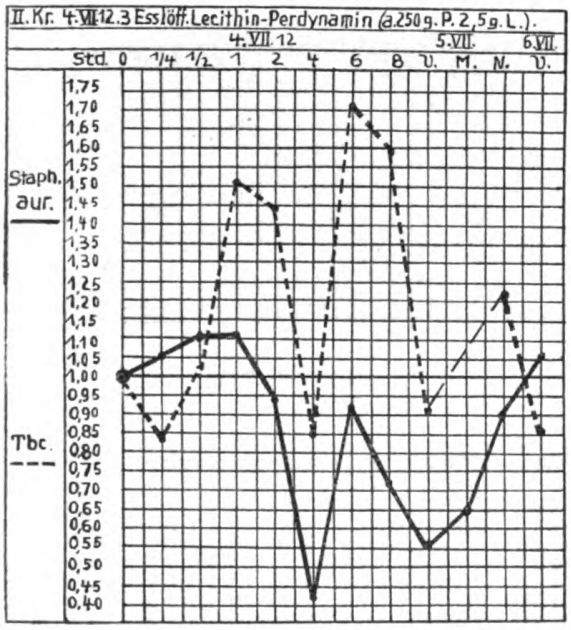
Steigerungen des opsonischen Index gegen Tuberkulose und gegen Staphylokokken, wie wir sie an der Hand unserer Versuche mit dem Lecithin Perdynamin nachweisen konnten, eine wirksame Illustration erhält. Selbstverständlich sind wir weit entfernt, aus unseren Ergebnissen an dem Lecithin Perdynamin, das ja keinen chemisch einheitlichen Körper darstellt, nun auf alle Lecithinpräparate Schlüsse ziehen zu wollen; vielmehr halten wir weitere Untersuchungen an anderen Lecithinpräparaten für unbedingt notwendig und geboten. Aber höchst merkwürdig und interessant bleibt diese Konstatierung auf alle Fälle.

Nun aber zum Schluß die Mitteilung von Tatsachen, die uns wieder zu dem Ausgangspunkte der ganzen Betrachtungen zurückführen. Mit dem Studium der Eiweißkörper nähern wir uns wieder denen der Bakterienleiber, und da haben wir nun, angeregt durch die Arbeit eines anderen Gelehrten, über die wir uns hier nicht auslassen können, uns daran

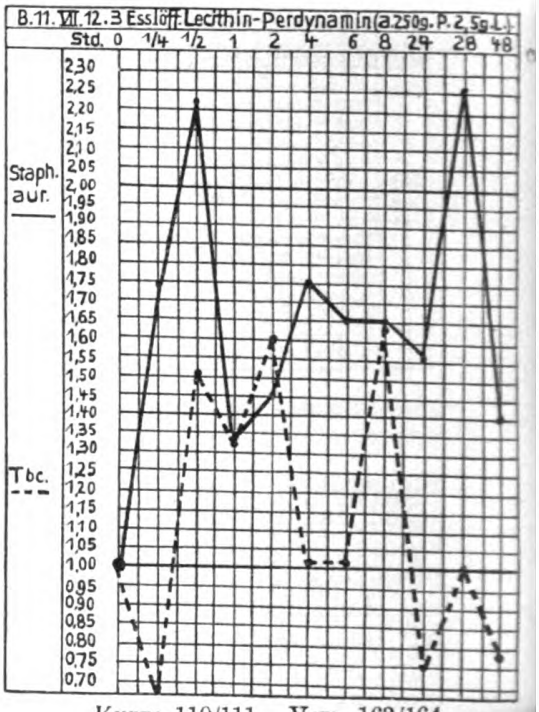


Kurve 106/107. Versuch 159/160.

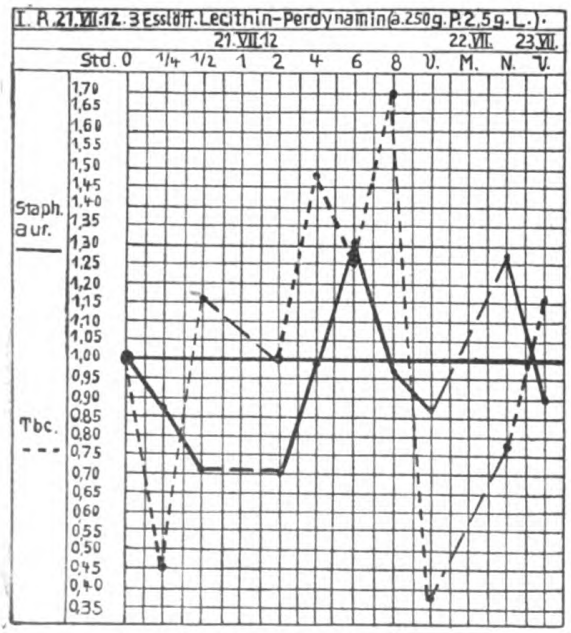
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



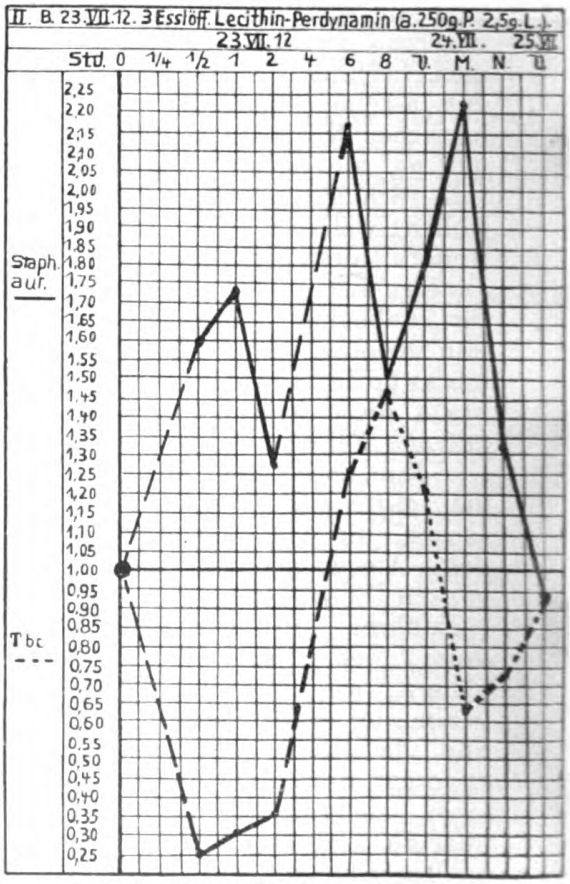
Kurve 108/109. Vers. 161/162.



Kurve 110/111. Vers. 163/164.

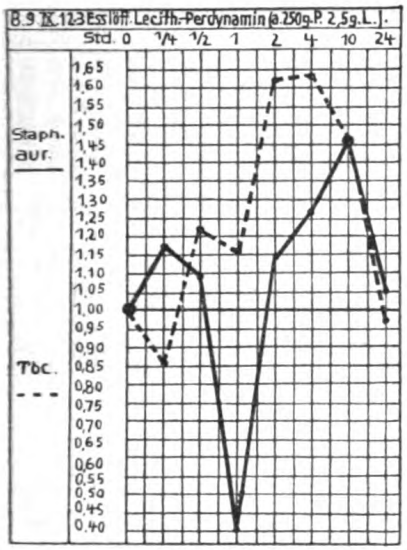


Kurve 112/113. Vers. 165/166.

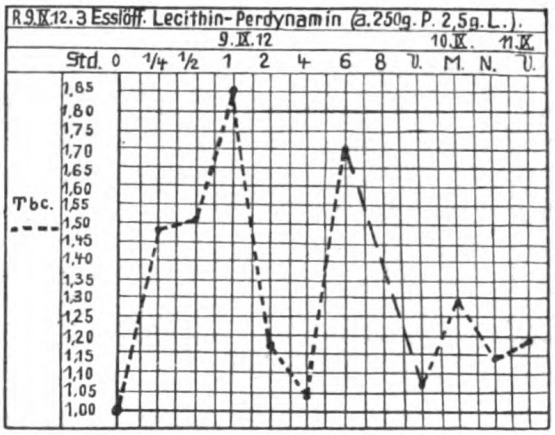


Kurve 114/115. Vers. 167/168.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

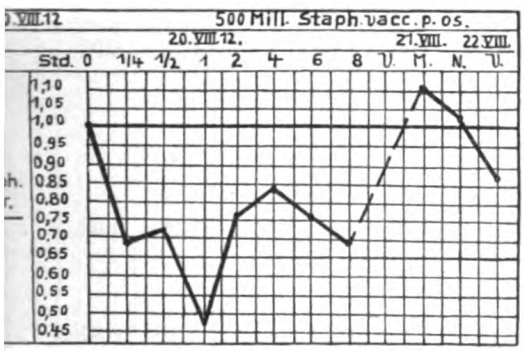


Kurve 116/117. Vers. 172/173.

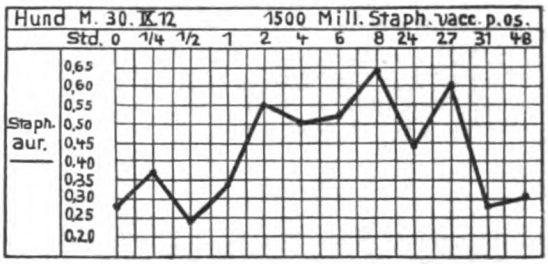


Kurve 118. Vers. 174.

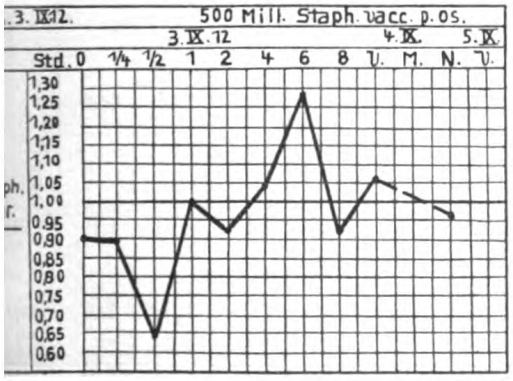
Kurve 104—118. Lecithin-Perdynamin.



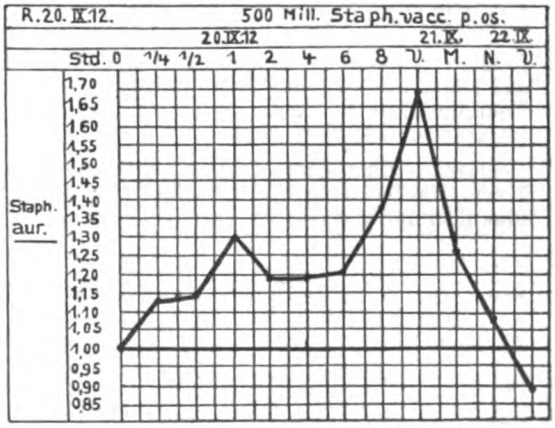
Kurve 119. Vers. 169.



Kurve 120. Vers. 170.



Kurve 121. Vers. 171.



Kurve 122. Vers. 177.

Kurve 119—122. Staph. vacc.

168.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabellen über die Versuche im

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
1. Selbstversuch von Assist. Jenke mit 5,0 g Bromnatrium. 3. Nov. 1910	0,83	0,54	0,35	0,39	0,35	0,59	0,41	0,57	0,58
2. dgl. 9. Nov. 1910	0,85	0,48	0,33	0,32	0,42	0,46	0,41	0,53	0,56
3. dgl. 17. Nov. 1910	1,30	1,04	0,55	0,64	1,00	1,04	1,30	1,29	1,49
4. dgl. 1. Dez. 1910	1,10	0,77	0,67	0,60	0,77	0,95	0,95	0,91	0,81
1. Selbstversuch von Assist. Jenke mit 5,0 g Jodnatrium. 29. Juni 1910	0,89	0,82	0,72	0,57	0,55	0,46	0,55	0,56	0,86
2. dgl. 30. Juni 1910	0,92	0,79	0,68	0,53	0,50	0,45	0,52	0,55	0,81
3. dgl. 7. Juli 1910.	0,95	0,82	0,75	0,59	0,57	0,48	0,54	0,58	0,80
4. dgl. 27. Juli 1910	0,91	0,85	0,73	0,61	0,57	0,51	0,62	0,64	0,84
5. dgl. 3. Aug. 1910	0,97	0,80	0,65	0,59	0,56	0,49	0,57	0,60	0,85
1. Feldgraues Kaninchen, 2000 g schwer, 0,01 auf 1,0 ccm NaCl-Lösung 24 Std. alter Bouillonkultur v. Staph. pyog. aur. intravenös. 9. Nov. 1910	0,98	2. Tag abends 0,94	3. Tag vorm. 1,02	3. Tag abends 1,04	4. Tag vorm. 1,08	5. Tag vorm. 1,10	6. Tag vorm. 0,99	7. Tag vorm. 1,08	.
2. Schwarzes-Kaninchen, 1700 g, 0,02 auf 1,0 ccm NaCl-Lösung 24 Std. alter Bouillonkultur v. Staph. pyog. aur. intravenös. 9. Nov. 1910	1,09	1,06	0,98	1,09	0,98	1,06	0,87	0,93	.
3. Blaugraues Kaninchen, 2500 g, 0,05 auf 1 ccm NaCl-Lösung 24 Std. alter Bouillonkultur v. Staph. pyog. aur. intravenös. 9. Nov. 1910	1,04	1,10	0,98	1,05	1,01	0,96	0,99	1,02	.
1. Schwarzes Kaninchen, 1300 g, 0,05 auf 1 ccm NaCl-Lösung 24 Std. alter Bouillonkultur v. Staph. pyog. aur. intravenös. 24. Nov. 1910	0,98	1,16	0,94	1,07	0,92	0,99	1,10	0,87	.
2. Feldgraues Kaninchen, 1700 g, 0,1 auf 1 ccm NaCl-Lösung 24 Std. alter Bouillonkultur v. Staph. pyog. aur. intravenös. 24. Nov. 1910	1,02	1,16	1,03	0,99	1,07	1,12	1,00	0,80	.
3. Feldgraues Kaninchen, 1800 g, auf 1 ccm NaCl-Lösung 0,15 ccm Bouillonkultur intravenös. 24. Nov. 1910	1,17	1,23	1,10	0,97	1,10	1,12	1,07	0,90	.
1. Selbstversuch des Assistenten Frenzel, 20,0 NaCl auf 125 Aq. font. 30. Nov. 1910	0,90	1,27	0,94	0,94	1,02	1,12	0,94	1,16	1,06
2. dgl. 30,0 NaCl. 5. Febr. 1911	1,02	0,94	0,90	0,91	1,00	0,99	1,03	1,02	0,99
3. dgl. 30,0 NaCl. 28. Febr. 1911	1,13	0,88	1,13	0,89	1,27	1,13	1,35	.	.
1. Selbstversuch des Assist. Frenzel. 4,0 Harnstoff. 10. Febr. 1911	0,97	0,69	0,66	0,65	0,68	0,65	0,66	0,71	0,79
2. dgl. 6,0 Harnstoff. 21. Febr. 1911	0,99	0,71	0,69	0,65	0,64	0,67	0,66	0,66	0,71

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Laboratorium.

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0,63	0,71	0,63	0,79	0,91	0,89	.	.	.	.	.	1.
0,82	0,88	0,78	0,71	0,91	0,88	.	.	.	.	.	2.
1,60	1,71	1,62	1,50	1,90	1,50	.	.	.	.	.	3.
0,91	1,26	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	5. Nach 5 Std. Juckreiz am Körper und nach 10 Std. Akne
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	9.
											10.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	11. Kaninchen wurde 4 Wochen später wegen Lähmung der Nachhand getötet. Sektion: ohne pathol. Veränderungen, ops. Ind. beim Töten 0,81
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	12.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	13.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	14.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	15. Kaninchen starb am 9. 12. 10. Sektion: Leber, Nieren, Herz und Milz Staphylokokkenherde
1,06	1,02	1,02	1,00	0,99	0,82	1,06	.	.	.	.	16.
0,98	1,03	.	.	.	.	.	.	.	.	.	17.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	18.
0,81	0,79	0,85	.	.	.	.	.	.	.	.	19.
0,77	0,83	0,85	.	.	.	.	.	.	.	.	20.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
1. Feldgraues Kaninchen, 2300 g. 0,00005 ccm Adrenalin subkutan, 13. Dez. 1910	0,91	0,88	0,88	0,88	0,80	0,70	0,75	0,84	—
2. Schwarzes Kaninchen, 1200 g, 0,000025 ccm Adrenalin subkutan. 13. Dez. 1910	1,09	1,02	0,86	0,98	0,89	0,97	0,95	0,88	—
3. Feldgraues Kaninchen, 0,00005 ccm Adrenalin. 20. Dez. 1910	0,97	0,99	0,83	0,84	0,78	0,77	0,72	0,68	0,68
4. Blaugraues Kaninchen, 0,000025 ccm Adrenalin. 20. Dez. 1910	0,99	0,94	0,78	0,80	0,73	0,68	0,67	0,72	0,77
1. Hund (Wolfspitz) bekam die Nebenniere exstirpiert. 14. Dez. 1910	0,94	0,89	—	—	0,80	0,82	0,77	.	.
2. Hund bekam 0,0001 ccm Adrenalin injiziert. 20. Dez. 1910	0,97	1,05	0,90	0,75	0,77	0,81	0,78	0,76	.
1. Großes graues Kaninchen, 1 ccm Pituitrin subkutan. 14. Jan. 1911	0,96	0,65	0,68	0,64	0,64	0,69	0,64	0,59	0,64
2. Großes schwarzes Kaninchen, 1 ccm Pituitrin subkutan. 14. Jan. 1911	0,93	0,66	0,66	0,64	0,59	0,64	0,58	0,62	0,63
3. Graues Kaninchen, 1280 g, 1 ccm Pituitrin subkutan. 25. Jan. 1911	1,00	0,65	0,66	0,72	0,69	0,65	0,64	0,66	0,64
4. Graues Kaninchen, 1600 g, 1 ccm Pituitrin subkutan. 20. Jan. 1911	1,11	0,76	0,75	0,72	0,78	0,81	0,80	0,77	0,81
1. Versuchshund (Wolfspitz), 0,0003 ccm Adrenalin subkutan. 25. Jan. 1911	1,00	0,63	0,67	0,67	0,59	0,65	0,64	0,69	0,61
1. Kleines graues Kaninchen 1 1/4 Tabl. Parathyreoidin auf 5 ccm Aq. font. 14. Jan. 1911	0,92	0,65	0,67	0,72	0,74	0,64	0,55	0,56	0,56
2. Kleines schwarzes Kaninchen 1 1/4 Tbl. Parathyreoidin auf 5 ccm Aq. font. 14. Jan. 1911	0,93	0,67	0,68	0,64	0,65	0,68	0,64	0,59	0,62
3. Graues Kaninchen, 1010 g, 1 1/4 Tbl. Parathyreoidin auf 5 ccm Aq. font. 25. Jan. 1911	0,98	0,65	0,70	0,63	0,66	0,64	0,62	0,67	—
4. Graues Kaninchen, 1220 g, 1 1/4 Tbl. Parathyreoidin auf 5 ccm Aq. font. 25. Jan. 1911	1,16	0,84	0,88	0,90	0,82	0,78	0,77	0,73	—
1. Graues Kaninches, 1120 g, 5 Tabl. Thyreoidin auf 10 ccm Aq. font. 5. Febr. 1911	0,89	0,79	0,69	0,68	0,64	0,60	0,60	0,59	0,64
2. Schwarz gescheckte Kaninchen, 1260 g, 10 Tabl. Thyreoidin auf 15 ccm Aq. font. 5. Febr. 1911	0,89	0,79	0,78	0,62	0,60	0,68	0,65	0,65	0,68
3. Graues Kaninchen 5 Tabl. Thyreoidin. 10. Febr. 1911	0,54	0,42	0,44	0,41	0,38	0,43	0,44	0,42	0,41

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0,81	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	21.
0,93	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	22.
0,81	0,73	.	.	.	.	.	.	.	.	.	23. Kaninchen cf. Versuch No. 10
0,74	0,76	.	.	.	.	.	.	.	.	.	24. Gestorben a. 7. 1. 11. Magen u. Darm leer. Lähmung der Nachhand. Kaninchen cf. Versuch No. 12.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	25. Starb in der Nacht gegen 11 Uhr etwa 11 Stunden nach der Operation, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	26. cf. No. 31
0,64	0,64	0,57	0,63	0,65	.	.	.	.	.	.	27. Kaninchen cf. No. 10
0,68	0,64	0,54	0,56	0,61	.	.	.	.	.	.	28.
0,66	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	29.
0,75	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	30.
0,59	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	31. Hund cf. No. 26
0,64	0,64	0,54	0,54	0,55	.	.	.	.	.	.	32. Kaninchen cf. No. 14
0,64	0,58	0,63	0,58	0,59	.	.	.	.	.	.	33. Kaninchen cf. No. 13
0,68	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	34.
0,78	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	35.
0,58	0,62	0,64	0,87	—	—	0,91	—	—	0,98	.	36.
0,68	0,79	0,79	0,91	—	—	0,93	—	—	0,96	.	37. Starb am 3. 3. 1911 an hämorrhagischem Darmkatarrh
0,43	0,48	0,49	.	.	.	.	.	.	.	.	38. Kaninchen No. 29

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
4. Graues Kaninchen 10 Tbl. Thyreoidin. 10. Febr. 1911	0,51	0,44	0,47	0,43	0,46	0,44	0,43	0,45	0,43
5. Graues Kaninchen 5 Tabl. Thyreoidin. 28. Febr. 1911	0,65	0,54	0,48	0,52	0,44	0,44	0,45	0,45	0,44
6. Schwarzes Kaninchen 10 Tabl. Thyreoidin. 28. Febr. 1911	0,67	0,58	0,49	0,52	0,44	0,42	0,47	0,46	0,45
Assistent Heinzmann bekam 0,25 Liq. Kal. arsen. subkutan auf Staph. aur. 13. März 1911	1,62	1,43	1,76	1,92	2,22	1,26	1,03	1,66	—
	* —	0,88	1,08	1,18	1,37	0,77	0,64	1,02	—
Assistent Michligk bekam 0,5 Liq. Kal. arsen. subkutan auf Staph. aur. 13. März 1911	0,82	1,11	1,17	1,04	0,92	0,94	1,28	1,15	—
	* —	1,35	1,42	1,25	1,09	1,11	1,56	1,40	—
Assistent Heinzmann bekam 0,25 Liq. Kal. arsen. subkutan auf Staph. aur. 20. März 1911	0,49	0,50	0,89	0,73	0,69	0,65	0,43	0,71	—
	—	1,02	1,80	1,49	1,41	1,31	0,88	1,45	—
Dgl. Tb.	—	0,71	0,73	1,60	1,08	1,14	1,11	1,69	—
	0,41	0,29	0,29	0,65	0,44	0,40	0,45	0,69	—
Assistent Michligk bekam 0,5 Liq. Kal. arsen. subkutan auf Staph. aur. 20. März 1911	* —	1,67	1,25	2,09	1,62	1,53	1,49	1,95	—
Dgl. Tb. 20. März 1911	0,46	0,74	0,84	0,52	0,75	0,90	0,83	0,69	—
	* —	1,49	1,70	1,05	1,44	1,10	1,02	1,38	—
Kaninchen, schwarz-weiß, 1200 g, 10 Tabl. Thyreoidin subkutan (Staph. aur.). 13. März 1911	0,55	0,51	0,45	0,30	0,37	0,34	0,21	0,41	0,32
Dgl., 820 g, 10 Tabl. per os. 20. März 1911	0,42	0,50	0,33	0,40	0,49	0,43	0,47	0,48	0,52
Kaninchen, grau, 2690 g, 1 Tabl. Thyreoidin per os (Staph. aur.). 28. März 1911	0,29	0,24	0,14	0,29	0,22	0,26	0,24	0,28	—
Kaninchen, weiß-grauscheckig, 2410 g, 10 Tabl. Thyreoidin per os (Staph. aur.). 28. März 1911	0,29	0,32	0,31	0,30	0,27	—	0,25	0,24	0,25
Kaninchen, grau, 2720 g, 2 Tabletten Thyreoidin per os (Staph. aur.). 5. April 1911	0,39	0,29	0,27	0,43	0,35	0,82	0,43	—	0,33

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0,42	0,45	0,50	.	.	.	.	.	.	.	.	39. Kaninchen cf. No.34 starb am 6. 3. 1911. Befund negativ
0,47	0,48	0,53	.	.	.	.	.	.	.	.	40. Kaninchen cf. No.35
0,51	0,43	0,51	.	.	.	.	.	.	.	.	41. Kaninchen cf. No.13
1,44	1,50	1,29	1,82	1,84	1,52	.	.	.	.	.	42. *Phagocyt.-Zahl v. dem Versuch 57, wonach diese Indices umgerechnet sind
0,89	0,92	0,79	1,12	1,13	0,93 *	.	.	.	.	.	
0,95	0,96	1,02	1,01	0,97	0,97	.	.	.	.	.	43. *Phagocyt.-Zahl v. dem Versuch 29, wonach diese Indices umgerechnet sind
1,12	1,16	1,02	1,17	—	— *	.	.	.	.	.	
1,00	0,73	0,75	(1,71)	.	.	.	.	.	.	.	44. *Phagocyt.-Zahl v. dem Versuch 147, wonach diese Indices umgerechnet sind
1,04	1,49	1,52	(3,42)*	.	.	.	.	.	.	.	
0,92	1,46	1,37	1,72 *	.	.	.	.	.	.	.	45. *Phagocyt.-Zahl v. dem Versuch 126, wonach diese Indices umgerechnet sind
0,43	0,61	0,56	0,70	.	.	.	.	.	.	.	
1,78	1,85	.	.	.	.	.	.	.	.	.	46. Berechnet auf die Phagocyt.-Zahl v. d. Vers. *Phagoc.-Zahl v. dem Versuch 266
0,40	0,80	.	.	.	.	.	.	.	.	.	47. *Phagocyt.-Zahl v. dem Versuch 154, wonach diese Indices umgerechnet wurden
0,93	1,62 *	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
0,34	0,20	0,18	0,27	0,41	0,29	0,26	.	.	.	.	48. Am 2. Tag wog es 1020 g, am 3. 980 g. Bekam nach 8 Tagen einen Abszeß mit Fistelgang an der r. Brustwand
0,34	0,38	0,31	0,28	0,26	0,24	—	.	.	.	.	49. Nahm langsam wieder zu, Abszeß heilte allmählich wieder ab
0,23	0,23	0,21	0,18	.	.	.	.	.	.	.	50. Am 29. 3. wog es 2670 g „ 30. 3. „ „ 2680 „ „ 31. 3. „ „ 2600 „ „ 1. 4. „ „ 2730 „
0,26	0,27	0,15	0,25	.	.	.	.	.	.	.	51. Am 29. 3. wog es 2210 g „ 30. 3. „ „ 2210 „ „ 31. 3. „ „ 2180 „ „ 1. 4. „ „ 2080 „
0,43	0,20	0,22	—	.	.	.	.	.	.	.	52. Am 6. 4. wog es 2580 g „ 7. 4. „ „ 2600 „ cf. 50

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
Kaninchen, weiß-grauscheckig, 2130 g, 10 Tabl. Thyreoidin per os (Staph. aur.). 5. April 1911	0,29	0,30	0,61	0,21	0,24	0,51	0,31	0,46	—
Frau Viertel, 1 Tabl. Thyreoidin auf Tuberk.	21. 3.	23. 3.	4. 4. 10^{40}	4. 4. 11^{15}	4. 4. 4 Uhr nachm.	6. 4.	8. 4.	10. 4.	12. 4.
	1,19	0,70	0,52	1,59	1,18	1,39	0,65	—	1,20
Dgl. auf Staph. aur.	0,80	0,48	0,71	0,63	0,87	0,85	0,88	0,87	—
Selbstversuch von Assist. Michligk, 1 Tabl. Thyreoidin auf Staph. aur. 27. April 1911.	0,84	1,05	1,88	1,56	1,36	1,23	1,55	1,39	—
Selbstversuch v. Assist. Heinzmann, 1 Tabl. Thyreoidin Ind. auf Staph. aur. 27. April 1911	1,15	1,08	0,98	1,05	1,37	1,16	1,74	1,37	—
Assistent Jenke bekam 3 Tabl. (à 0,25) Pankreon per os I. auf Staph. aur.	0,74	1,01	1,32	1,31	1,23	1,18	1,16	1,45	—
Assist. Michligk bekam 5 Tbl. (à 0,25) Pankreon per os Ind. auf Staph. aur.	1,52	1,34	1,33	1,42	1,36	1,52	1,46	1,02	—
Frau Viertel 1 Tabl. Thyreoidin, cf. 54	22. 5.	29. 5.	2. 6.	6. 6.	9. 6.	13. 6.			
Staph. aur.	1,35	1,03	1,14	0,64	0,60	1,05	.	.	.
Tuberkulose	0,90	0,87	1,02	0,51	0,83	0,71	.	.	.
Versuchshund (Wolfspitz) auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär. Salvarsan mit Sesamöl verrieben (0,1 : 1,0). 23. Mai 1911	0,46	0,32	0,41	0,33	0,68	0,77	0,73	1,51	—
Feldgraues Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,68	0,87	0,58	0,69	0,59	0,59	0,68	0,78	—
Stahlgraues Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,64	0,62	0,82	0,75	1,19	0,88	0,74	0,81	.
Weißscheckiges Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,47	0,43	0,66	0,78	1,15	1,36	1,25	1,31	—
Selbstversuch v. Assist. Heinzmann auf Staph. aur. 3 Tabletten (à 0,25) Pankreon per os. 15. Juni.	1,38	1,40	1,34	1,73	1,19	1,48	1,00	1,06	—
Selbstversuch von Assist. Michligk I. auf Staph. aur. 2 Tabletten (à 0,25) Pankreon per os. 15. Juni	1,12	1,17	1,09	1,24	1,72	1,49	1,97	1,65	—
Patient A. mit Lues bekam intravenös 0,4 Salvarsan in alkalischer Lösung. 20. Juni 1911	1,01	0,75	1,06	1,05	0,66	0,79	0,65	—	—
Patient B. mit Lues bekam intravenös 0,4 Salvarsan in alkalischer Lösung. 20. Juni 1911	1,05	0,79	1,12	1,24	1,24	1,22	1,05	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0.37	0,22	0,23	—	.	.	.	.	.	.	.	53. Am 6. 4. wog es 1930 g „ 7. 4. „ „ 1880 „ cf. 51
25. 4. 10 Uhr (vor Thyr.)	25. 4. 11 Uhr (1 Std. nach Thyr.)	25. 4. 2 Uhr	25. 4. 4 Uhr	27. 4.	29. 4.	2. 5.	8. 5.	11. 5.	15. 5.	18. 5.	54. Patientin mit Kropf, der operiert worden ist
0,88	0,96	0,87	0,96	0,94	0,91	1,05	1,23	1,13	0,73	0,76	
0,85	0,73	0,84	0,88	1,04	—	0,91	0,78	1,07	1,06	1,01	55. cf. 54
1,37	1,24	—	.	.	.	.	.	.	.	.	56.
1,46	1,60	—	.	.	.	.	.	.	.	.	57.
0,75	1,09	1,14	—	—	.	.	.	.	.	.	58.
1,33	1,41	—	—	—	.	.	.	.	.	.	59.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	60. cf. 54
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	61. „ 55
0,72	0,48	—	.	.	.	.	.	.	.	.	62. Hund lahmte nach $^1/_4$ Std. der Injektion sehr stark auf dem injiz. Hinterschenkel. Die Lähme war am folgenden Tage verschwunden
0,75	0,65	—	.	.	.	.	.	.	.	.	63. 23. 5. Gew. 2620 g 26. 5. „ 2800 „
1,41	0,94	.	.	.	.	.	.	.	.	.	64. 23. 5. Gew. 2600 g 26. 5. „ 2650 „
0,90	0,78	—	.	.	.	.	.	.	.	.	65. 23. 5. Gew. 2130 g 26. 5. „ 2150 „
1,18	1,86	.	.	.	.	.	.	.	.	.	66.
1,47	1,17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	67.
0,99	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	68. Auf Staph. aur.
1,35	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	69. Auf Staph. aur.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
Patient C. mit Lues bekam intravenös 0,4 Salvarsan in alkalischer Lösung. 20. Juni 1911	1,27	1,16	1,01	1,52	1,43	1,23	0,97	—	—
Versuchshund (Spitz) bekam 0,1 g Salvarsan intramuskulär mit Sesamöl. 29. Juni 1911	0,64	0,98	1,00	0,96	0,96	0,84	0,68	0,66	—
Dgl. auf Tuberkulose	0,46	0,48	0,50	0,62	0,66	0,72	1,06	0,80	—
Kaninchen, feldgrau, bekam 0,1 g Salvarsan in d. Rückenmuskulatur auf Staph. 29. Juni 1911	0,76	0,96	1,16	1,24	0,88	0,90	0,84	0,88	—
Dgl. auf Tuberkulose	1,04	1,15	1,32	1,20	1,26	1,20	1,10	0,94	—
Kaninchen, weiß-grau, bekam 0,1 g Salvarsan intramuskulär mit Sesamöl verrieben, auf Staph. aur. 29. Juni	0,52	0,56	0,78	1,02	0,80	1,12	0,91	0,78	—
Dgl. auf Tuberkulose	0,49	0,45	0,55	0,90	0,96	0,98	0,87	0,92	—
Kaninchen, feldgrau, Ohrmarke No. 7, bekam 0,1 g Salvarsan 1 ccm Sesamöl intramuskulär. 29. Juni	0,65	0,68	0,85	1,12	0,98	1,24	1,02	0,90	—
Dgl. auf Tuberkelbac.	0,49	0,60	0,72	0,99	0,97	1,03	1,06	0,95	—
Kaninchen, weißscheckig, bekam 100 Mill. Staph. aur. mit NaCl intravenös. Unters. auf Staph. aur. 23. Sept. 1911	0,52	—	0,53	0,69	0,74	0,49	0,53	0,51	—
Dasselbe Tier erhält eine Vaccine von 10 Mill. Staph. subkutan. 24. Okt. 1911	0,25	0,22	0,25	0,23	0,20	0,24	0,38	0,36	—
Kaninchen, feldgrau, bekam 50 Mill. Staph. aur. in NaCl intravenös. 23. Sept. 1911	0,59	—	0,57	0,37	0,54	0,48	0,37	0,43	—
Dasselbe Tier erhält eine Vaccine von 10 Mill. Staph. subkutan. 24. Okt. 1911	0,20	0,19	0,22	0,24	0,32	0,27	0,29	0,28	—
Kaninchen, grau, bekam 500 Mill. Staph. mit NaCl intravenös. 14. Okt. 1911	0,42	0,44	0,40	0,48	0,50	0,61	0,39	—	—
Kaninchen, schwarz, bekam 250 Mill. Staph. aur. mit NaCl intravenös. 14. Okt. 1911	0,52	0,54	0,58	0,53	0,48	0,49	0,44	—	—
Arbeiter des Herrn Dr. Klopfer nahm 29 g Jodglidine. 3. Nov.	1,48	1,44	1,35	1,25	1,09	1,12	—	1,23	—
Dr. Michligk nahm 29 g Jodglidine. 5. Nov.	1,0	0,94	0,95	0,92	0,89	—	0,61	0,19	—
Dgl. Tbc.	1,0	0,94	1,05	1,33	1,25	—	1,34	0,85	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0,83	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	70. Auf Staph. aur.
0,64	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	71. Auf Staph. aur. Injiz. in die Rückenmuskulatur
0,70	0,70	.	.	.	.	.	.	.	.	.	72.
0,92	0,68	—	—	.	.	.	.	.	.	.	73.
1,12	0,92	—	—	.	.	.	.	.	.	.	74.
0,80	0,82	—	—	.	.	.	.	.	.	.	75.
0,75	0,76	—	—	.	.	.	.	.	.	.	76.
0,85	0,82	—	—	.	.	.	.	.	.	.	77. Auf Staph. aur.
0,87	0,71	.	.	.	.	.	.	.	.	.	78.
0,46	0,52	—	0,53	26. 9. 1,00	27. 9. 0,69	29. 9. 0,71	4. 10. 0,49	5. 10. 0,53	6. 10. 0,51	9. 10. 0,55	79. Staph. aur.
				10. 10. 0,54	11. 10. 0,42	12. 10. 0,31	13. 10. 0,33	17. 10. 0,32	19. 10. 0,35		
0,34	—	—	0,29	.	.	.	.	.	.	.	80. Staph. aur.
0,29	0,40	—	0,26	26. 9. 0,56	27. 9. 0,64	28. 9. 0,62	29. 9. 0,56	4. 10. 0,51	5. 10. 0,53	6. 10. 0,56	81. Staph. aur.
				9. 10. 0,72	10. 10. 0,69	11. 10. 0,33	12. 10. 0,29	13. 10. 0,31	17. 10. 0,31	19. 10. 0,30	
0,18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	82. Staph. aur.
0,37	—	—	0,38	—	—	0,35	—	—	0,33	—	83. Staph. aur.
0,40	—	—	0,42	.	.	0,39	.	.	0,40	24. 10. 0,36	84. Staph. aur.
										26. 10. 0,34	
1,22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	85. Staph. aur.
0,95	—	0,92	.	.	.	.	.	.	.	.	86. Staph. aur. Nachmittags heftige Schmerzen m. starker Schwellung der Halsdrüsen
0,88	—	1,18	.	.	.	.	.	.	.	.	87. Tbc. Abends Mattigkeit, Schweißausbruch, Stockschnupfen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
Arbeiter des Herrn Dr. Kl. nahm 29 g Jodglidine. 10. Nov.	1,89	0,73	0,89	0,46	1,08	0,45	0,63	0,69	—
Dgl. Tbc.	1,22	0,72	0,88	1,00	1,49	1,48	0,99	1,37	—
Herr Hullaski nahm 29 g Jodglidine. 11. Nov.	1,16	1,08	1,07	0,99	0,90	1,09	0,90	0,97	0,76
Dgl. Tbc.	1,50	1,46	0,79	1,44	1,31	1,85	2,03	1,89	1,92
Dr. Heinzmann nahm 1 Geloduratkapsel mit Acid. arsenic. 0,001. 9. Nov. 1911	0,66	—	0,64	0,65	0,70	—	0,69	—	—
Dgl. Tbc.	1,03	—	1,66	2,01	1,44	—	1,22	—	—
Arbeiter des Herrn Dr. Kl. nahm 40 g Jodglidine. 21. Nov. 1911	0,95	0,93	0,73	0,98	0,96	0,95	0,89	0,70	0,82
Dgl. Tbc.	1,11	1,09	1,11	1,04	1,03	1,52	1,43	1,09	1,11
Herr Hullaski nahm 40 g Jodglidine. 24. Nov.	0,61	0,71	0,97	0,69	0,61	0,76	0,63	1,08	0,88
Dgl. Tbc.	1,06	1,14	1,28	1,16	0,82	1,20	0,99	1,00	1,04
Arbeiter des Herrn Dr. Kl. nahm 11 g Bromglidine. 28. Nov. 1911	0,82	0,88	0,79	0,78	0,77	0,74	0,83	0,90	—
Dgl. 13. Dez. 1911	1,54	1,53	1,80	1,62	1,44	1,38	1,48	1,39	—
Dr. Heinzmann nahm 2 Geloduratkapseln mit je Acid. arsen. 0,001, Ferr. carbon. Blandii 0,2. 20. Dez. 1911	0,65	—	0,59	0,54	—	0,68	0,67	—	—
Dgl. Tbc.	1,24	—	1,27	1,14	—	1,28	1,18	—	—
Dr. Heinzmann nahm 2 Geloduratkapseln mit je Acid. arsen. 0,001, Ferr. carbon. Blandii 0,2. 12. Jan. 1912	0,80	0,88	0,78	—	1,03	0,96	—	—	0,85
Dgl. Tbc.	0,72	0,62	0,69	—	0,67	0,65	—	—	0,61
Dr. Michligk nahm 10 Geloduratkapseln mit Natrium jodatum 0,2. 16. Jan.	1,25	1,08	1,04	1,60	1,58	1,43	1,89	2,04	.
Dgl. Tbc.	0,75	0,73	0,64	0,67	0,53	0,57	0,66	0,81	.
Versuchshund (Spitz) bekam 5 Geloduratkapseln mit Natr. jodatum 0,2. 23. Jan.	0,43	0,36	0,33	0,40	0,41	0,51	0,48	0,50	.
Dgl. Tbc.	0,51	0,53	0,58	0,47	0,55	0,57	0,49	0,53	.
Herr So. bekam am 26. Jan. 1912 15 Geloduratkapseln, enthaltend je 0,2 g Natr. bromat.	1,08	—	1,60	1,99	2,03	.	.	.	.
Arbeiter des Herrn Dr. Kl. nahm am 26. Jan. 1912 19 g Bromglidine (21 Proz. Br.)	1,95	1,59	1,46	1,24	1,17	2,17	1,75	1,60	—
Arbeiter des Herrn Dr. Kl. nahm am 30. Jan. 1912 19 g Bromglidine (21 Proz. Br.)	1,17	1,57	1,08	1,18	1,17	1,15	1,07	0,80	—
Graues Kaninchen bekam am 1. Febr. 1912 5 ccm einer 0,5-proz. Lysol-Kochsalzlösung subkutan injiziert	0,88	0,82	0,80	0,78	0,85	0,96	0,89	0,90	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
0,68	1,01	.	.	.	.	.	.	.	.	.	88. Staph. aur. Patient leidet seit Vorabend an Influenza
1,22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	89. Tbc.
0,96	0,98	.	.	.	.	.	.	.	.	.	90. Staph. aur.
1,21	1,59	.	.	.	.	.	.	.	.	.	91. Tbc.
0,75	—	0,81	.	.	.	.	.	.	.	.	92. Staph. aur.
0,89	—	1,87	.	.	.	.	.	.	.	.	93. Tbc.
0,89	—	0,33	.	.	.	.	.	.	.	.	94. Staph. aur.
1,10	—	1,32	.	.	.	.	.	.	.	.	95. Tbc.
0,95	—	0,98	.	.	.	.	.	.	.	.	96. Staph. aur.
1,03	—	1,08	.	.	.	.	.	.	.	.	97. Tbc.
0,83	—	0,76	.	.	.	.	.	.	.	.	98. Staph. aur.
1,44	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	99. Staph. aur.
0,62	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	100. Staph. aur.
1,51	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	101. Tbc.
—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	102. Staph. aur.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	103. Tbc.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	104. Staph. aur.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	105. Tbc.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	106. Staph. aur.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	107. Tbc.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	108. Staph. aur.
2,35	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	109. Staph. aur.
1,13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	110. Staph. aur.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	111. Staph. aur.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
Kaninchen, weiß-grauscheckig, 2130 g, 10 Tabl. Thyreoidin per os (Staph. aur.). 5. April 1911	0,29	0,30	0,61	0,21	0,24	0,51	0,31	0,46	—
Frau Viertel, 1 Tabl. Thyreoidin auf Tuberk.	21. 3.	23. 3.	4. 4. 10^{40}	4. 4. 11^{15}	4. 4. 4 Uhr nachm.	6. 4.	8. 4.	10. 4.	12. 4.
	1,19	0,70	0,52	1,59	1,18	1,39	0,65	—	1,20
Dgl. auf Staph. aur.	0,80	0,48	0,71	0,63	0,87	0,85	0,88	0,87	—
Selbstversuch von Assist. Michligk, 1 Tabl. Thyreoidin auf Staph. aur. 27. April 1911.	0,84	1,05	1,88	1,56	1,36	1,23	1,55	1,39	—
Selbstversuch v. Assist. Heinzmann, 1 Tabl. Thyreoidin Ind. auf Staph. aur. 27. April 1911	1,15	1,08	0,98	1,05	1,37	1,16	1,74	1,37	—
Assistent Jenke bekam 3 Tabl. (à 0,25) Pankreon per os I. auf Staph. aur.	0,74	1,01	1,32	1,31	1,23	1,18	1,16	1,45	—
Assist. Michligk bekam 5 Tbl. (à 0,25) Pankreon per os Ind. auf Staph. aur.	1,52	1,34	1,33	1,42	1,36	1,52	1,46	1,02	—
Frau Viertel 1 Tabl. Thyreoidin, cf. 54	22. 5.	29. 5.	2. 6.	6. 6.	9. 6.	13. 6.			
Staph. aur.	1,35	1,03	1,14	0,64	0,60	1,05	.	.	.
Tuberkulose	0,90	0,87	1,02	0,51	0,83	0,71	.	.	.
Versuchshund (Wolfspitz) auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär. Salvarsan mit Sesamöl verrieben (0,1 : 1,0). 23. Mai 1911	0,46	0,32	0,41	0,33	0,68	0,77	0,73	1,51	—
Feldgraues Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,68	0,87	0,58	0,69	0,59	0,59	0,68	0,78	—
Stahlgraues Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,64	0,62	0,82	0,75	1,19	0,88	0,74	0,81	.
Weißscheckiges Kaninchen auf Staph. aur. 0,1 g Salvarsan intramuskulär (0,1 : 1,0 Sesamöl). 23. Mai 1911	0,47	0,43	0,66	0,78	1,15	1,36	1,25	1,31	—
Selbstversuch v. Assist. Heinzmann auf Staph. aur. 3 Tabletten (à 0,25) Pankreon per os. 15. Juni.	1,38	1,40	1,34	1,73	1,19	1,48	1,00	1,06	—
Selbstversuch von Assist. Michligk I. auf Staph. aur. 2 Tabletten (à 0,25) Pankreon per os. 15. Juni	1,12	1,17	1,09	1,24	1,72	1,49	1,97	1,65	—
Patient A. mit Lues bekam intravenös 0,4 Salvarsan in alkalischer Lösung. 20. Juni 1911	1,01	0,75	1,06	1,05	0,66	0,79	0,65	—	—
Patient B. mit Lues bekam intravenös 0,4 Salvarsan in alkalischer Lösung. 20. Juni 1911	1,05	0,79	1,12	1,24	1,24	1,22	1,05	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	131. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	132. Tbc.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	133. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	134. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	135. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	136. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	137. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	138. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	139. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	140. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	141. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	142. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	143. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	144. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	145. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	146. Staph.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen								
	vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	10 Std. nach dem Versuch
Kaninchen III bekam am 10. Mai 1912 5 g Pepton (Witte) in gleicher Form injiziert	1,06	0,55	1,46	0,71	1,00	0,77	1,48	0,71	.
Kaninchen IV bekam am 10. Mai 1912 5 g Pepton in gleicher Form injiziert	1,20	0,72	0,65	1,15	0,74	0,88	0,60	0,95	.
Kaninchen I, hell, am 20. Mai 1912 5 g Pepton (Witte) in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,45	0,43	0,39	0,74	0,48	0,59	0,45	0,75	.
Kaninchen II bekam am 20. Mai 1912 5 g Pepton (Witte) in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,51	0,57	0,63	0,67	0,65	0,48	0,97	0,65	.
Schwarzes Kaninchen bekam am 4. Juni 1912 5 g krist. Eiweiß in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,30	0,59	0,47	0,28	0,36	0,61	0,44	0,37	.
Mittelgroßer, schwarz-weißer Stubenhund erhielt am 10. Juni 1912 5 g krist. Eiweiß in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,69	0,31	0,60	0,19	0,36	0,73	0,66	.	.
Mittelgroßer, schwarz-brauner Stubenhund erhielt am 10. Juni 1912 5 g Eiweiß (krist.) in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,36	0,35	0,24	0,48	0,35	0,55	0,32	.	.
Assist. Dr. Böhme nahm am 14. Juni 1912 reichlich 2 Eßl. voll Lecithin-Perdynamin (auf 250 g Perdynamin 2,5 g Lecithin, Jaffé-Berlin)	1,00	1,20	1,52	1,28	1,35	1,27	1,23	1,61	.
Feldgraues Kaninchen erhielt am 14. Juni 1912 5 g Eiweiß (krist.) in H_2O-Lösung subkutan injiziert	0,82	0,65	0,25	0,27	0,43	0,37	0,41	0,40	.
Schwarz-braunes Kaninchen erhielt am 14. Juni 1912 5 g krist. Eiweiß subkutan injiziert	0,91	0,59	0,67	0,80	1,11	0,70	1,28	0,83	.
Cand. med. vet. Rathmann nahm am 20. Juni 1912 3 Eßlöffel voll Lecithin-Perdynamin Jaffé-Berlin (auf 250 g Perdynamin 2,5 g Lecithin)	0,81	0,89	0,70	1,03	1,07	1,16	1,10	0,92	.
Arbeiter von Dr. Kl. nahm am 4. Juli 1912 3 Jodglidine-Tabl. per os	1,37	1,66	1,67	1,68	1,77	1,48	1,75	.	.
Herr Rathmann nahm am 4. Juli 1912 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	1,36	1,57	1,39	—	0,20!	1,53	1,28	.
Dgl.	1,15	1,59	1,96	2,78	2,75	—	2,78	2,40	.
Herr Krimmel nahm am 4. Juni 1912 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	1,05	1,10	1,11	0,94	0,42	0,92	0,72	.
Dgl.	1,00	0,83	1,02	1,51	1,44	0,83	1,71	1,59	.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

opsonischen Indices											Bemerkungen
24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	52 Std. nach dem Versuch	56 Std. nach dem Versuch	72 Std. nach dem Versuch			96 Std. nach dem Versuch		
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	147. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	148. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	149. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	150. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	151. Staph. Das Tier verfiel post injectionem in einen sehr matten Zustand
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	152. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	153. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	154. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	155. Staph.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	156. Staph.
0,90	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	157. Staph.
19 Std. 0,99	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	158. Staph.
1,47	1,32	1,26	1,03	.	.	.	.	.	.	.	159. Staph.
2,18	1,34	1,28	1,06	.	.	.	.	.	.	.	160. Tbc.
0,56	0,65	0,91	1,06	.	.	.	.	.	.	.	161. Staph.
0,91	—	1,22	0,86	.	.	.	.	.	.	.	162. Tbc.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen opsonischen Indices												Bemerkungen
	Vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nach dem Versuch	24 Std. nach dem Versuch	28 Std. nach dem Versuch	32 Std. nach dem Versuch	48 Std. nach dem Versuch	
Dr. Böhme nahm am 11. Juli 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	1,74	2,22	1,33	1,46	1,75	1,65	1,05	1,56	2,26	.	1,40	163. Staph.
Dgl.	1,00	0,68	1,51	1,32	1,60	1,10	1,10	1,63	0,75	1,00	.	0,78	164. Tbc.
Herr Rathmann nahm am 21. Juli 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	0,87	0,71	—	0,70	0,99	1,31	0,97	0,87	—	1,27	0,90	165. Staph.
Dgl.	1,00	0,45	1,16	—	1,00	1,48	1,25	0,70	1,38	—	0,77	1,16	166. Tbc.
Dr. Böhme nahm am 23. Juli 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	—	1,59	1,73	1,27	—	2,17	1,51	1,80	2,22	1,30	0,94	167. Staph.
Dgl.	1,00	—	0,26	0,31	0,36	—	1,26	1,47	1,21	0,63	0,73	0,94	168. Tbc.
Herr Rathmann nahm am 20. Aug. 500 Mill. Staph.-Vaccine per os	1,00	0,68	0,72	0,47	0,76	0,84	0,76	0,69	—	1,10	1,02	0,87	169. Staph.
Versuchshund M erhielt am 30. Sept. 1500 Mill. Staph.-Vaccine per os	0,28	0,37	0,24	0,34	0,55	0,50	0,52	0,64	0,44	0,60	0,28	0,31	170. Staph.
Herr Rathmann nahm am 3. Sept. 1912 500 Mill. Staph.-Vaccine per os	1,00	0,90	0,89	0,64	1,00	0,92	1,04	1,28	0,92	1,06	—	0,96	171. Staph.
Dr. Böhme nahm am 9. Sept. 1912 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	1,17	1,09	1,40	1,46	1,14	1,27	1,05	.	.	.	.	172. Staph.
Dgl.	1,00	0,86	1,22	1,16	1,62	1,63	1,45	0,97	.	.	.	.	173. Tbc.
Herr Rathmann nahm am 9. Sept. 1912 3 Eßlöffel Lecithin-Perdynamin	1,00	1,48	1,51	1,85	1,17	1,04	1,70	—	1,07	1,29	1,14	1,19	174. Tbc.
Versuchshund M bekam am 20. Sept. 1500 Mill. Staph.-Vaccine per os	0,70	0,61	0,74	0,76	0,80	0,74	0,70	0,70	0,95	0,85	0,82	0,70	175. Staph.
Herr Rathmann nahm am 6. Aug. 1912 500 Mill. Staph.-Vaccine per os	1,00	0,78	0,85	0,95	1,06	0,66	1,19	0,80	0,72	1,13	1,05	.	176. Staph.
Herr Rathmann nahm am 20. Sept. 500 Mill. Staph.-Vaccine per os	1,00	1,14	1,15	1,30	1,19	1,20	1,21	1,37	1,70	1,25	1,08	0,90	177. Staph.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:03 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Art des Versuches	Die erhaltenen opsonischen Indices										Bemerkunge
	Vor dem Versuch	1/4 Std. nach dem Versuch	1/2 Std. nach dem Versuch	1 Std. nach dem Versuch	2 Std. nach dem Versuch	4 Std. nach dem Versuch	6 Std. nach dem Versuch	8 Std. nrch dem Versuch	24 Std. nach dem Versuch	36 Std. nach dem Versuch	
Grau-weißes Kaninchen bekam am 21. IV. 1911 10 Tabletten Thyreoidin per os	0,33	0,45	0 23	0,24	0,42	0,24	0,27	0,28	0,52	0,61	178. Staph. Gewicht am 21.IV.2230 g Gewicht am 22.IV.2250 g
Graues Kaninchen bekam am 21. IV. 1911 3 Tabletten Thyreoidin per os	0,63	0,47	0,26	0,18	0,09	0,20	0,14	0,12	0,23	0,31	179. Staph. Gewicht am 21.IV.2680 g Gewicht am 22.IV.2630 g

gemacht, Staphylokokkenkulturen abgetötet per os zu geben (Versuche 169—171, 174, 175, 176, 177, Kurve 119—122), mit dem gewiß bemerkenswerten Resultat, daß, obwohl doch die Staphylokokken durch die Salzsäure des Pepsin des Magens in ihrer chemischen Natur verändert werden müssen, recht deutliche und zum Teil sehr beträchtliche Schwankungen des opsonischen Index auch nach der Einnahme per os resultierten. Daß das keine zufälligen Erscheinungen sein können, beweist einmal die Größe der Schwankungen, andererseits aber auch ihre Tendenz, die sich im wesentlichen mit der der subkutan injizierten Staphylokokkenvaccine deckt. Es mag wohl sein, daß Herr Rathmann, unser Doktorand, der früher selbst Furunkelpatient war, indem er nach einer lokalen Infektion 4 schwere Karbunkel am Vorderarm sich zugezogen hatte, in seiner opsonischen Disposition etwas labiler gewesen ist, als sonst gesunde Menschen zu sein pflegen. Indesssen sind Schwankungen, wie wir sie an den Selbstversuchen des Herrn Rathmann am 6. Aug. 1912 erlebt haben, wo am Tage nach der Einnahme per os von 500 Mill. Staphylokokken eine Steigerung des opsonischen Index von 1,20 auf 3,80 erfolgte, weder ohne weiteres durch die früher ja ganz überstandene Infektion noch etwa gar durch irgendwelche Fehlerquellen zu erklären. Differenzen, die sich aus den Fehlerquellen der Technik herleiten könnten, dürfen wir bei den von uns verwendeten Kautelen, soweit sie über 10 Proz. betragen, als ziemlich ausgeschlossen erklären, was wir besonders mit Rücksicht darauf betonen möchten, daß dem einen von uns (Strubell) nach einem Vortrage über diesen Gegenstand von einem Diskussionsredner gesagt wurde, er zweifele diese Befunde an. An die Möglichkeit, diese Befunde, welche in 2 1/2 jähriger Arbeit und im Zusammenwirken verschiedener opsonisch-technisch sehr gut geschulter Beobachter erhoben wurden, anzuzweifeln, ist nicht zu denken. Dagegen läßt sich natürlich über jede Deutung, welche wir diesen Befunden gegeben haben, diskutieren. Es fällt uns nicht ein, behaupten zu wollen, daß die Auffassung, welche wir von unseren Resultaten haben, die einzig richtige und völlig abschließende sein müsse. Das ist natürlich nicht unsere Ansicht, um so mehr als diese ganze Versuchsreihe Neuland ist, welches Strubell zuerst betreten hat, wenn man von einigen Versuchen der Mlle Fassin und den ganz kurzen Publikationen des Herrn Marbé in den Comptes

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

rendus absieht. Auf einer neuen Bahn, welche der eine von uns (Strubell) zögernd und dann immer eifriger zuerst beschritten hat, kann nicht alles und jede Schlußfolgerung mit jener Sicherheit durchs Ziel gehen, wie in dem althergebrachten, eingefahrenen Gleise der bisherigen pharmakologischen Betrachtungen.

Nachdruck verboten.

Ueber die Spezifität und über den diagnostischen Wert der „Thermopräzipitinreaktion" von Ascoli bei der Erkennung des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs.

[Institut für Pathologie und medizinische Veterinärklinik der Kgl. Universität zu Parma (Direktor: Prof. A. Lanfranchi).]

[Vorläufiger Bericht[1]).]

Von Dr. **Guido Finzi,** Assistenten und Privatdozenten.

I.

Die zahlreichen Arbeiten, die in Italien und im Auslande über den Wert der „Thermopräzipitinreaktion" von Ascoli erschienen sind, haben die Wichtigkeit der Methode der Präzipitine bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels nachgewiesen. Auch die Kontrollversuche, die von Favero in unserem Laboratorium angestellt worden sind, bestätigen nicht nur den diagnostischen Wert des „Thermopräzipitins", sondern auch indirekt die Wichtigkeit einer solchen Methode hinsichtlich einer rationellen Prophylaxe des hämatischen Karbunkels.

Schließlich stimmen alle Experimentatoren darin überein, zu behaupten:

1) daß die Fällungsreaktion immer positiv ist, wenn zu der Reaktion selbst Extrakte von Organen angewandt werden, die sicher karbunkulös sind;

2) daß besonders die Milzextrakte, welche von Wesen herrühren, die experimentell mit verschiedenen Bakterienspecies infiziert sind, wenn man sie auf antikarbunkulöses Serum hat einwirken lassen, beständig vollkommen negative Resultate geben.

Wie ich also wiederhole und wie aus dem oben Erwähnten hervorgeht, würde der praktische Wert der Reaktion von Ascoli bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels unbestreitbar erscheinen.

Vom wissenschaftlichen Standpunkte aus ist indessen die Methode des „Thermopräzipitins" unserer Ansicht nach diskutierbar, und die Frage nach dem Grade der Spezifität, wenn sie auch rein wissenschaftlicher Art ist, entbehrt nicht des Interesses und der Wichtigkeit. Die Spezifität dieser Reaktion wird aber nicht dadurch erschüttert, daß anthrakoide und pseudokarbunkulöse oder karbunkuloseähnliche Stämme eine mehr oder weniger deutliche Präzipitoreaktion geben können, sondern dadurch, daß das karbunkulöse Protoplasma von anderen therapeutischen, nicht-antikarbunkulösen Seri gefällt werden kann.

---

1) Mitteilung, vorgetragen in der „Società Centrale Veterinaria", Sitzung Januar 1913.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei unseren Untersuchungen haben wir Milzextrakte, die von Meerschweinchen herrührten, welche experimentell mit Karbunkeln infiziert waren, und Extrakte von Karbunkelbacillen, die in Agar kultiviert waren, angewandt. Die Milzextrakte waren teils dadurch erhalten worden, daß die Milz selbst zuerst mit Chloroform und sodann mit physiologischer Lösung zerrieben und emulgiert wurde (Extrakt A), und teils dadurch, daß die geriebene Milz in physiologischer Lösung, welche schwach gesäuert war, gekocht wurde (Extrakt B). Die Extrakte von Kulturen waren erhalten. worden, indem man 24 Stunden alte Belagstückchen von Karbunkeln, die in physiologischer Lösung aufgeschwemmt waren, anwandte (Extrakt C). Natürlich haben wir uns bei allen diesen Verfahrungsweisen zur Aufnahme der Extrakte strenge an die von Prof. Ascoli angegebene Technik gehalten; auch wurde keine der Kontrollproben vernachlässigt, die auch in den speziellen Fällen bedingt waren (Anwendung von normalem Serum vom Pferde, vom Schaf, vom Rinde und von Extrakten von normaler Milz). Auch wurden die verschiedenen angewandten Sera (antibakterische, antitoxische, antineurotoxische und gegen Virus von noch nicht bestimmter Natur) und die verschiedenen Extrakte vor dem Versuch sorgfältig filtriert, bis man sie völlig durchscheinend erhielt.

Folgendes sind die erhaltenen Resultate:

1) Serum gegen Rotlauf (Serotechn. Institut zu Toulouse)
   mit Extrakt A: nach 20 Minuten schwache zonale Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „
2) Antipestöses Serum (Institut Pasteur in Paris)
   mit Extrakt A: negative Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „
3) Antikarbunkulöses Serum (Serotherapeutisches Institut in Mailand)
   mit Extrakt A: nach 15 Minuten positive zonale Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „
4) Antistreptokokkisches Serum (Institut Pasteur in Paris)
   mit Extrakt A: nach 20 Minuten schwache zonale Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „
5) Polyvalentes antipyogenes Serum (Methode von Leclainche, Vallée-Vétér. Alfort)
   mit Extrakt A: negative Reaktion,
   „ „ B: nach 20 Minuten positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ 20 „ deutlich positive zonale Reaktion.
6) Antimeningokokkisches Serum (Institut Pasteur in Paris)
   mit Extrakt A: negative Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „
7) Antidysenterisches Serum (Institut Pasteur in Paris)
   mit Extrakt A: nach 10 Minuten schwache zonale Reaktion,
   „ „ B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
   „ „ C: „ „ „ „ „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

8) Antitetanisches Serum (Institut Pasteur in Paris)
mit Extrakt A: nach 30—45 Minuten schwach positive zonale Reaktion,
" " B: nach 20—30 Minuten schwach positive zonale Reaktion,
" " C: nach 20—30 Minuten schwach positive zonale Reaktion.

9) Antidiphtherisches Serum (Institut Pasteur in Paris)
mit Extrakt A: negative Reaktion,
" " B: augenblicklich schwach positive zonale Reaktion,
" " C: " " " " "

10) Antiskiavinisches Serum (Institut Pasteur für Algier)
mit Extrakt A: nach 20 Minuten schwach positive zonale Reaktion.
" " B: augenblicklich deutlich positive zonale Reaktion,
" " C: " " " " "

11) Antiaphthöses Serum (Veterinärschule Alfort)
mit Extrakt A: negative Reaktion,
" " B: " "
" " C: " "

12) Antivenenöses Serum (Institut Pasteur in Lille)
mit Extrakt A: negative Reaktion,
" " B: nach 15 Minuten deutlich positive zonale Reaktion,
" " C: nach 15 Minuten deutlich positive zonale Reaktion.

Auf Grund der Resultate unserer Untersuchungen halten wir uns für berechtigt, behaupten zu können, daß, wenn auch die Methode von Ascoli (auf Thermopräzipitin) einen unbestreitbaren praktischen Wert bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels zu haben scheint, sie doch keinen spezifischen Wert vom wissenschaftlichen Gesichtspunkte aus wegen des Faktums besitzt, daß die funktionale Gruppe der präzipitabeln Substanz (karbunkulöse Derivate) etwas ihr Entsprechendes in den Präzipitinen spezifischer, nicht antikarbunkulöser Sera findet (des Serums gegen den Rotlauf, des antipestösen, des antistreptokokkischen, des polyvalenten antipyogenen, des antimeningokokkischen, des antidysenterischen, des antidiphtheritischen, des antiskiavinischen, des antivenenösen Serums).

II.

Aus den vorhergehenden Untersuchungen geht ohne weiteres deutlich als Nebenergebnis hervor, daß die Reaktion von Ascoli (auf Thermopräzipitin) bei der Diagnose des Rotlaufs vieles von ihrem wissenschaftlichen und praktischen Wert verlieren muß. Wir haben ja gezeigt, daß Extrakte von Organen, die von Tieren herrühren, welche experimentell mit Karbunkeln infiziert sind, uns eine deutlich positive zonale Reaktion zu geben vermögen, wenn sie dazu gebracht werden, auf ein Serum gegen den Rotlauf zu wirken. Indem wir unsere Untersuchungen weiter ausdehnten, haben wir in der Folge festgestellt, daß Derivate von Kulturen des Bacillus suipestifer auch imstande sind, uns bei fortgesetzter Anwendung der Technik von Ascoli durchaus positive zonale Reaktionen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu geben, wenn noch Versuche mit denselben auf Serum gegen den Rotlauf stattfinden.

Endlich haben wir noch festgestellt, daß die löslichen Produkte des Bacillus von Preisz-Nocard (eines Typus, der von Nicolle und Loiseau isoliert und kürzlich von Forgeot und Cesari zur Toxinodiagnose der Infektionen mit dem Bacillus von Preisz-Nocard angewandt worden ist) das Vermögen haben, eine durchaus positive Reaktion nach Ascoli zu geben, wenn sie veranlaßt werden, auf Serum gegen den Rotlauf zu wirken. Bis heute haben wir hiermit den Bereich unserer Untersuchungen eingeschränkt, und zwar auch deshalb, weil die erhaltenen positiven Reaktionen, wenn wir auf Serum gegen den Rotlauf karbunkulöse Derivate und Derivate des Bacillus suipestifer anwenden, uns in die Lage versetzen, an dem praktischen Wert der Methode des Thermopräzipitins bei der Diagnose des Rotlaufs zweifeln zu müssen.

III.

Bei der Untersuchung nach der Natur des Präzipitats, welches die zonale Reaktion, die bei karbunkulösen Extrakten erhalten wurde, kund gibt, sind wir gleich anfangs über folgendes Faktum erstaunt gewesen: Ein und dasselbe Serum (das antikarbunkulöse, das antistreptokokkische, das antimeningokokkische usw.), welches imstande ist, uns eine positive zonale Reaktion gegenüber karbunkulösen Produkten zu geben, war imstande, uns immerfort gegen dieselbe präzipitable Substanz immer deutlichere Reaktionen zu liefern in dem Maße, wie wir die Erwärmung des Serums selbst im Warmbade bei einer Temperatur von 55—56° C während eines längeren oder kürzeren Zeitverlaufes ausdehnten.

Nach zahlreichen Versuchen haben wir festgestellt, daß das normale Serum des Pferdes, wenn es auf 55—56° C während 6—12—24—48 Stunden erwärmt wird, imstande ist, sofern es dazu gebracht wird, auf karbunkulöse Produkte zu wirken, uns deutlich positive und charakteristische Reaktionen zu geben.

Wir sind sodann zu einer Untersuchung übergegangen, welche die Spezifität des Thermopräzipitins bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs zusammenfassend klarlegen sollte.

Von dem Serotherapeutischen Institut zu Toulouse haben wir uns 200 ccm Serum gegen den Rotlauf (präpariert nach der Methode von Prof. Leclainche), welches aber noch nicht wegen der gewöhnlichen Inaktivierung erwärmt war, und 200 ccm schon erwärmtes Serum gegen den Rotlauf zusenden lassen. (Die beiden Sera rührten von einem und demselben Tiere her und waren aus demselben Aderlaß aufgenommen worden.) Die beiden Sera wurden dazu gebracht, auf Extrakte von karbunkulöser Milz zu wirken. Das zweite derselben, das inaktivierte, schon erwärmte, hat uns sofort eine augenblicklich positive zonale Reaktion geliefert; das frische hingegen, welches gegenüber demselben Extrakt angewandt wurde, hat uns sofort eine schwach positive Reaktion gegeben, während sie nach 5′, wie im vorhergehenden Falle ganz augenscheinlich war. Selbstverständlich hat uns auch dieses Serum, nachdem es auf 55—56° C erwärmt war, augenblicklich eine positive Reaktion geliefert.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ist also die zonale Reaktion von Ascoli an die Quantität der koagulierenden Antikörper, die in den spezifischen Sera vorhanden sind, gebunden? Nein, und jede weitere Diskussion wäre überflüssig. Ist sie denn andererseits das Resultat eines speziellen Affinitätsverhältnisses der funktionalen Gruppe der präzipitabeln Substanz, die in den karbunkulösen Derivaten enthalten ist, gegenüber den Präzipitinen der Gruppe der spezifischen Sera? Auch nicht, und es würde überflüssig sein, dies zu erörtern.

Die Reaktion von Ascoli hingegen (auf Thermopräzipitin), wenn sie auch wahrscheinlich nicht eine Reaktion biologischer Art ist, ist eine ausschließlich an die karbunkulösen Derivate enge gebundene Reaktion. Dies steht fest wenigstens nach den zahlreichen und interessanten Arbeiten, die bis heute nur vom praktischen Gesichtspunkte aus die Wichtigkeit der Entdeckung von Ascoli kontrolliert und anerkannt haben.

Diese Wichtigkeit läßt sich noch bis zu einem gewissen Punkte hinsichtlich des Thermopräzipitins bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels bestätigen; sie läßt sich hingegen nicht bestätigen hinsichtlich des Thermopräzipitins des Rotlaufs eben auf Grund der oben dargelegten Versuche.

IV.

Wir wollen uns für jetzt auf die einfache Feststellung eines Faktums beschränken. Das Eieralbumin (3 Teile Eiweiß und 1 Teil physiologischer Lösung — das Ganze filtriert) hat wie die anderen therapeutischen Sera die Eigenschaft, augenblicklich eine deutlich positive zonale Reaktion immer dann zu geben, wenn es veranlaßt wird, auf frische karbunkulöse Derivate zu wirken. Hinsichtlich der Ausführung einer solchen Reaktion wollen wir nur darauf aufmerksam machen, daß es am geeignetsten ist, in das Probierröhrchen zuerst das Eieralbumin zu bringen; dann sind die karbunkulösen Derivate einzuführen, wobei man dafür sorgt, daß diese Derivate an der Wand des Probierröhrchens hinabgleiten, indem man das Ende der Pipette dicht gegen die Wand hält.

An dem Punkte, wo die beiden Substanzen sich übereinanderschichten, nehmen wir fast augenblicklich das Erscheinen eines deutlich charakteristischen zonalen Ringes wahr.

V.

Wir haben fernerhin Versuche angestellt, bei denen wir auf karbunkulöse Derivate (Extrakte von Organen von Tieren, die experimentell mit Karbunkeln infiziert waren, Derivate von Kulturen des Karbunkels) Sera vom Rinde, vom Kaninchen und vom Meerschweinchen, die 6—12—24—48 Stunden hindurch auf 55—56° erwärmt waren, einwirken ließen. Wir haben stets augenblicklich positive zonale Präzipitoreaktionen erhalten, welche mit denjenigen völlig identisch waren, die wir erhielten, wenn wir unter denselben Bedingungen normales, erwärmtes Serum vom Pferde anwandten.

Es möge hervorgehoben werden, daß jede Probe normalen Serums bei der 6.—12.—24.—48. Stunde der Erwärmung im Warmbade zu den Versuchen angewandt werden muß, da bei einigen Sera die Reaktion auf karbunkulöse Derivate entweder nach 6 oder nach 12 oder nach 24 oder nach 48 Stunden am deutlichsten ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

VI.

Mit unseren erwärmten normalen Sera haben wir stets eine positive zonale Präzipitoreaktion erhalten, wenn diese Sera dazu gebracht wurden, auf die Extrakte der verschiedenen Organe von Meerschweinchen, die experimentell mit Karbunkeln infiziert waren, zu wirken. Dagegen hat uns das Epiploon, nachdem wir es in dem Fünffachen und in dem Zehnfachen seines Gewichts in schwach gesäuerter physiologischer Lösung (1-prom. Essigsäure) hatten kochen lassen, uns einen Extrakt geliefert, der vielleicht noch aktiver war als der Extrakt der Milz, der von denselben experimentell infizierten Tieren herrührte. Mit den von uns präparierten Sera können noch positive zonale Reaktionen erhalten werden, wenn man auf Extrakte des Herzens und der Leber von Meerschweinchen, die mit Karbunkeln infiziert sind, experimentiert.

Allgemeine Schlußfolgerungen.

1) Das „Thermopräzipitin“ von Ascoli bei der Diagnose des hämatischen Karbunkels scheint keinen spezifischen Wert vom wissenschaftlichen Standpunkt aus wegen des Faktums zu haben, daß die funktionale Gruppe der präzipitabeln Substanz (die karbunkulösen Derivate) etwas ihr Entsprechendes in den Präzipitinen spezifischer, nicht antikarbunkulöser Sera findet.

2) Das „Thermopräzipitin“ von Ascoli bei der Diagnose des Rotlaufs scheint wenig praktischen Wert wegen des Faktums zu haben, daß Extrakte von Organen karbunkulöser Tiere, experimentell infiziert, Derivate des Bacillus suipestifer und Produkte des Bacillus von Preisz-Nocard positive zonale Präzipitoreaktionen geben, wenn sie veranlaßt werden, gegenüber den präzipitierenden Antikörpern des Serums gegen den Rotlauf zu wirken.

3) Nicht nur das Serum von hyperimmunisierten Pferden ist gegenüber dem Karbunkel nach der Methode von Ascoli imstande, eine charakteristische zonale Präzipitoreaktion zu liefern, wenn es veranlaßt wird, gegenüber karbunkulösen Derivaten zu wirken, sondern auch das Serum von gesunden Pferden, wofern es 6—12—24—48 Stunden hindurch im Warmbad auf 55—56° erwärmt ist, ist imstande, gegenüber derselben präzipitogenen Substanz augenblicklich eine charakteristische zonale Präzipitoreaktion zu geben.

4) Das Eieralbumin verhält sich gegenüber karbunkulösen Derivaten wie das antikarbunkulöse Serum von Ascoli und wie das Serum von gesunden Pferden, wofern es im Warmbade von experimentell infizierten Tieren 12—24—48 Stunden hindurch auf 55—56° erwärmt worden ist.

5) Das normale Serum vom Rinde, vom Kaninchen und vom Meerschweinchen, wofern es 6—12—24—48 Stunden auf 55—56° erwärmt ist, verhält sich gegenüber karbunkulösen Derivaten wie das antikarbunkulöse Serum von Ascoli, wie das erwärmte Serum des gesunden Pferdes und wie das Eieralbumin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

6) Gegenüber dem antikarbunkulösen Serum des serotherapischen Instituts in Mailand und den verschiedenen normalen Sera, wofern sie erwärmt sind, und gegenüber dem Eieralbumin erhält man sehr deutliche zonale Präzipitoreaktionen, sei es daß man Extrakte vom Epiploon, vom Herzen, von der Leber oder von der Milz karbunkulöser Meerschweinchen anwendet. Der Extrakt vom Epiploon scheint immer weit aktiver zu sein als der Extrakt der Milz.

Parma, Dezember 1912.

Nachdruck verboten.

Dahlia-Agar als Unterscheidungsmittel zwischen Cholera- und anderen Vibrionen.

[Aus dem Research Laboratory, Department of Health, New York. (Direktor: Prof. Dr. William H. Park).]

Von Dr. **Charles Krumwiede jr.** und **Josephine S. Pratt.**

Als wir im Herbst des Jahres 1910 plötzlich in die Lage kamen, eine große Anzahl von Stühlen auf Choleravibrionen zu untersuchen, stand uns anfangs kein Cholera-Immunserum zur Verfügung, da ein Cholerafall in New York in mehr als 15 Jahren nicht vorgekommen war. Gleich die zweite Stuhlprobe enthielt einen Vibrio, welcher entschieden choleraverdächtig erschien, aber infolge seiner Unfähigkeit, Indol zu produzieren, ausgeschlossen werden konnte.

Wo immer choleraverdächtiges Material nur selten, in Zwischenräumen von Jahren, zur Untersuchung kommt, kann es sich leicht ereignen, daß Serum zur Agglutinationsprobe nicht zur Hand ist, und in allen solchen Fällen wäre ein Kulturverfahren, welches sicher echte Choleravibrionen von anderen Vibrionen unterscheiden läßt, von großem praktischen Wert, ganz besonders wenn man das häufige Auftreten von Vibrionen in Stühlen in Betracht zieht. In einer von uns untersuchten Anzahl von Stühlen fanden sich Vibrionen in 50 Proz. der Proben.

Kürzlich hat nun Signorelli (1) eine Eigentümlichkeit der Choleravibrionen beschrieben, die darin besteht, daß sie den Farbstoff aus mit Dahlia versetzten Nährböden in sich aufnehmen und als violette Kolonieen auf farblos gewordenem Nährboden erscheinen, während andere Vibrionen dasselbe Substrat nicht entfärben und auf demselben ungefärbte Rasen bilden. Signorelli glaubt, daß dieses Verhalten auf Dahlia-Agar praktisch zur Unterscheidung zwischen echten Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen dienen könne.

Bei unserer Nachprüfung von Signorellis Arbeit haben wir Kulturen von Cholera und anderen Vibrionen aus Stühlen, sowie einige alte Laboratoriumsstämme verwendet.

Signorelli erhielt üppige, gut gefärbte Kolonieen mit einer 1-proz. wässerigen Dahlialösung, von welcher er 0,05 ccm auf 10 ccm Agar rechnet, so daß die endliche Verdünnung des Farbstoffes 1 : 20000 beträgt. Wir machten jedoch bald die Entdeckung, daß diese Konzentration

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(bei Verwendung von Grüblers Dahlia) einen ausgesprochenen wachstumhemmenden Einfluß auf unsere Stämme ausübte. Infolgedessen arbeiteten wir mit höheren Verdünnungen, nämlich 1:50000, 1:75000, 1:100000. Der mit Dahlia versetzte Agar wurde sowohl in Röhrchen schräg erstarrt, wie auch, in gewöhnlicher Dicke, in Petri-Schalen ausgegossen verwendet. In der Verdünnung 1:100000 waren die Kolonieen nur schwach gefärbt, doch gab diese Verdünnung wertvolle Aufschlüsse über den Grad des Wachstumshindernisses des Farbstoffes. Die stärkste Konzentration wiederum ließ deutlich den Einfluß des Farbstoffes auf das Wachstum der verschiedenen Vibrionen erkennen — bei manchen Stämmen hörte jedes Wachstum auf. Zur Beschickung der Nährböden verwendeten wir eine Millimeteröse einer frischen Peptonwasserkultur, welche tüchtig geschüttelt worden war. Wurde mehr als eine Millimeteröse ausgesät, so fand häufig Wachstum statt, während es bei geringerer Menge unterblieb, d. h. die Resultate waren weniger verläßlich, und Schlüsse auf das Wachstumshindernis des Farbstoffes weniger sicher zu ziehen. Zur Kontrolle wurden dieselben Stämme auf gewöhnliche Agarplatten ausgesät, zu deren Herstellung derselbe Agar ohne Zusatz von Dahlia verwendet wurde.

Die beifolgende Tabelle zeigt unsere Resultate, aus denen erhellt, daß spezifische Unterschiede in der Absorption des Farbstoffes durch verschiedene Vibrionen nicht bestehen. Dagegen ließ sich ein deutlicher quantitativer Unterschied feststellen. Die Wachstumsüppigkeit der einzelnen Stämme ist besonders angeführt, denn es stellte sich heraus, daß dieselbe im allgemeinen in umgekehrtem Verhältnis steht zur Färbung der Kolonieen. Wenn ein Stamm üppig wächst und auch durch den Farbstoff nicht im Wachstum behindert wird, ist die Färbung der Kolonieen weit weniger intensiv. Außerdem zeigte es sich auch, daß in demselben Grade, wie das Wachstum zunahm, die Intensität der Farbe abnahm, und sogar ganz verschwand, genau so als ob bei reicherer Entwickelung sich dieselbe Menge der Farbe auf eine größere Anzahl Keime verteilte. Es ist auch möglich, daß schnelles Wachstum dem Farbstoff Sauerstoff entzieht und ihn derart ausbleicht. Das trat besonders bei großen, zerfließenden Kolonieen deutlich hervor.

Die Beobachtungen wurden nach 18 und 48 Stunden angestellt, und obgleich, wie bemerkt, in einigen Fällen die Färbung weniger intensiv war, wurden keine spezifischen Unterschiede angetroffen. Wo die stärkere Konzentration der Farbe kein Hindernis für das Wachstum bildete, waren die Resultate die gleichen.

In der Tabelle ist auch die Indolproduktion angegeben. Da wir ein großes Interesse daran hatten, eine möglichst einfache und schnelle Methode der Choleradiagnose auszuarbeiten, ohne der Agglutinationsprobe zu bedürfen, hatten wir schon früher 50 aus choleraverdächtigen Stühlen isolierte Vibrionen auf ihr biologisches Verhalten untersucht (2). Nur 7 von diesen 50 produzierten Indol. Von diesen wieder vergärten 4 Glukose unter Gasbildung, 2 griffen sie überhaupt nicht an, und nur 1 vergärte sie wie ein echter Choleravibrio. Dieser siebente bildete jedoch ein sehr zähes Häutchen auf Peptonwasser und auf Agar festhaftende Kolonieen; auf Grund dieses Verhaltens wurde er als „nicht Cholera“ diagnosziert. Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf mehr als 3000 Fälle, und das angegebene Verfahren wurde nur ganz im Anfange verwendet. Es stellte sich bald heraus, daß die meisten der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wachstum auf mit Dahlia gefärbtem Agar.

Kultur	Indol	Wachstum auf Agar	Inkubationsdauer in Stunden	Auf mit Dahlia gefärbtem Agar					
				1 : 100000		1 : 75000		1 : 50000	
				Wachstum	Farbe	Wachstum	Farbe	Wachstum	Farbe
Chol. 1132	+	B	18	++++	± bis +	+ bis +++	+ bis +++	±	++
			48	++++	+	++ bis +++	++ bis +++	+ bis ++	+++ bis ++++
Chol. 1165	+	D	18	+++	+	+ bis +++	+ bis ++	±	+
			48	++++	+	+++	++ bis +++	++	+++
Chol. 387	+	C	18	+++ bis ++++	± bis +	+ bis ++	± bis ++	+ bis ++	+ bis ++
			48	++++	± „ +	+++	++ bis +++	++ bis +++	++ bis +++
Chol. 388	+	D	18	++++	± bis +	++ bis +++	± bis ++	++ bis +++	++ bis +++
			48	++++	± „ +	+++ bis ++++	+ „ ++	+++	+++
Chol. 390	+	B	18	+++	± bis +	± bis +	± bis +	—	
			48	+++	± „ +	+ „ ++	+ „ +++	— bis +	++
Chol. 5054	+	B	18	+++ bis ++++	± bis +	± bis +++	+ bis ++	+ bis ++	+ bis ++
			48	++++	± „ ++	+++ bis ++++	++ bis ++++	++	+++ bis ++++
Chol. 41	+	B	18	++ bis ++++	± bis +	— bis +	± bis +++	— bis ±	+ bis +++
			48	++++	+ „ ++	+ „ ++	++ bis +++	± „ +	++ bis +++
Chol. Prussia	+	B	18	+++ bis ++++	+	++	+	— bis +	+
			48	++++	+	++++	++ bis +++	++	++
El Tor	+	B	18	++++	±	— bis ±	—	—	
			48	++++	+	+	++ bis +++	±	++
Vibrio 1162	—	B	18	+++ bis ++++	±	++ bis +++	± bis ++	— bis +	+ bis ++
			48	++++	— bis ±	++++	± „ +++	+	++ bis +++
Vibrio 101	—	A	18	++++	±	++++	+ bis ++	++++	++
			48	++++	— bis ±	++++	± „ +	++++	± bis +
Vibrio 105	—	A	18	++++	± bis +	++++	— bis ++	+++	++ bis +++
			48	++++	— „ +	++++	± „ +++	++++	+ bis ++
Vibrio 109	—	C	18	—		—		—	
			48	—		—		—	
Vibrio 111	—	D	18	—		—		—	
			48	—		—		—	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Kultur	Indol	Wachstum auf Agar	Inkubationsdauer in Stunden	Auf mit Dahlia gefärbtem Agar					
				1 : 100000		1 : 75000		1 : 50000	
				Wachstum	Farbe	Wachstum	Farbe	Wachstum	Farbe
Vibrio 113	—	A	18	++++	±	++++	± bis ++	++++	+ bis ++
			48	++++	— bis ±	++++	— „ ++	++++	+
Vibrio 115	—	C	18	++++	±	++ bis ++++	+ bis ++	± bis ++++	+ bis ++
			48	++++	±	+++ bis ++++	+ „ ++	+++ bis ++++	++
Vibrio 117	+	A	18	+++ bis ++++	±	+++ bis ++++	+	+++ bis ++++	++
			48	++++	± bis +	++++	+	++++	+
Vibrio 119	—	B	18	++++	±	++++	+ bis ++	+++	++ bis ++++
			48	++++	— bis +	++++	+ „ ++	+++	++ „ ++++
Vibrio 121	—	A	18	+++	± bis +	++ bis +++	++ bis +++	±	?*)
			48	++++	± „ +	+++	++ „ +++	+	+++
Vibrio 123	—	A	18	++++	± bis +	++ bis ++++	+ bis ++	+++	+
			48	++++	— „ ±	++++	± „ +	++++	±
Vibrio 125	—	A	18	++++	± bis +	— bis ++	+ bis ++	— bis ±	+
			48	++++	— „ ±	± „ ++	+ „ ++	±	++
Vibrio Moltke	+	A	18	+++	± bis +	— bis +	± bis ++	— bis ±	?*)
			48	++++	±	+ „ +++	+ „ +++	± „ +	++
Sp. Protea	—	B	18	± bis ++	±	±	+	—	
			48	++ bis +++	+	++	++ bis +++	+	++ bis +++
Sp. Schuylkilliensis	+	C	18	—		— bis ±	?*)	— bis ±	?*)
			48	— bis +	++	— „ ±	+++	— „ ±	+++
Sp. tyrogena	—	C	18	— bis ±	±	— bis ±	±	—	
			48	± „ +	+	— „ +	± bis ++	—	
Sp. Metchnikovii	+	C	18	±	?*)	— bis ±		—	
			48	++	++	+	++ bis +++	±	+++
Sp. phosphorensis	+	B	18	++++	± bis ++	+++ bis ++++	+ bis ++	+++	+ bis +++
			48	++++	+ „ ++	++++	++ bis +++	+++ bis ++++	+++ bis ++++
Sp. Milleri	—	B	18	++++	— bis +	± bis +++	± bis +	+	±
			48	++++	± „ ++	+++	++ bis +++	+++	++ bis ++++

*) Ungenügendes Wachstum.

Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

anderen Vibrionen sich in Peptonwasser nicht anreichern, während dies echte Choleravibrionen stets tun. Es kommt manchmal vor, daß in der ersten Aussaat in Peptonwasser nur spärliche Anreicherung der Choleravibrionen stattfindet, doch wird in solchen seltenen Fällen eine zweite Uebertragung stets den gewünschten Erfolg haben, und die Choleravibrionen werden in den oberen Schichten des Peptonwassers fast in Reinkultur zu finden sein.

Zusammenfassung.

Dahlia-Agar eignet sich nicht zur Differenzierung von Cholera- und anderen Vibrionen, da keine spezifische Aufsaugung des Farbstoffes stattfindet. Wo kein Immunserum zur Verfügung steht, muß man sich auf die gewöhnlichen Kultivierungsmethoden verlassen, welche genügen, um fast alle solche Vibrionen auszuschließen, welche bei Stuhluntersuchungen täglich angetroffen werden.

Erklärung der Zeichen zur Tabelle. Wachstum: ++++ wie auf Agar ohne Dahlia; ± spärliches Wachstum; +, ++, +++ Zwischengrade.

Farbe: ++++ intensiver Farbenton; ± Spur von Farbe; +, ++, +++ Zwischentöne.

Wachstum auf Agar: A Stämme üppigsten Wachstums; B, C und D Stämme abstufend weniger üppigen Wachstums.

Literatur.

1) Signorelli, E., Ueber die Züchtung des Choleravibrio in gefärbten Nährböden. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912. p. 469.)
2) Krumwiede, C. jr., Pratt, J. S. and Grund, M., Cholera. (Journ. of Infect. Dis. Vol. 10. 1912. p. 134.)

Nachdruck verboten.

Bakteriologische Untersuchungen über die Winterschläfer[1]).

[Aus dem Institut für Hygiene der Kgl. Universität Parma.]

Von Prof. **E. Bertarelli.**

I.

Ueber die Physiologie der Winterschläfer besitzen wir eine ziemlich reiche Literatur. So sind wohl die eingehenden Untersuchungen Blanchards und seiner Schüler über die Physiologie während der Periode des Winterschlafes allgemein bekannt.

Die Kenntnisse, die sich auf die Pathologie der Winterschläfer beziehen, sind hingegen beschränkter, was auch mit der Schwierigkeit zusammenhängt, unter geeigneten Bedingungen zu arbeiten, um Vergleiche anzustellen.

Nur Blanchard (1) und einige seiner Schüler — wie ich seinerzeit noch eingehender angeben werde — und Billinger (2) haben be-

1) Ins Deutsche übertragen von Dr. med. K. Rühl in Turin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schränkte Untersuchungen über das Verhalten der Winterschläfer gegenüber einigen Krankheitserregern und einigen Bakterientoxinen ausgeführt.

Diese Untersuchungen, welche sich übrigens fast ausschließlich auf große Parasiten und auf sehr wenige pathogene Keimarten beziehen, sind aber vereinzelt geblieben.

Auch ich habe seit mehreren Jahren diesbezügliches Material gesammelt und Versuche mit den verschiedensten Winterschläfern und den verschiedensten pathogenen Keimarten ausgeführt.

Nach meinen ersten Untersuchungen mit rein immunitärem Charakter habe ich mein Arbeitsfeld allmählich erweitert und meine Untersuchungen auf verschiedene bakteriologische Erreger ausgedehnt, welche sich auf die Winterschläfer beziehen.

Ich will über meine Resultate insofern synthetisch berichten, als sie von biologischem Interesse sein können, und werde mich in dieser ersten diesbezüglichen Arbeit mit der Flora der Winterschläfer und mit der Selbstreinigung ihres Darmes befassen.

Ich behalte mir dabei vor, nächstens über einige Untersuchungen zu berichten, die sich auf immunitäre Fragen und auf die Empfänglichkeit der Winterschläfer für Bakterieninfektionen beziehen.

Eine in biologischer Beziehung ziemlich interessante Frage ist diejenige nach dem Verhalten der Bakterienflora des Darmes der Winterschläfer.

In der Tat, es ist nicht leicht denkbar, was aus den Keimen wird, welche nach der letzten Nahrungsaufnahme im Magen und Darm zurückbleiben, um so mehr als die Winterschläfer nach dem Beginn des Hungerns noch während einer gewissen Zeit Faeces entleeren können; und wenn man nach 1—2-monatlichem Schlaf die Tiere seziert, in ihrem Darme neben sehr dickem Schleim einzelne an Gallenfarbstoff reiche Cibalae findet.

Daß eine starke Reinigung des Darmes erfolgt, das ist durch die Tatsache bewiesen, daß ich bei zahlreichen während des Winterschlafes sezierten Tieren nie irgendwelche Entzündungserscheinungen beobachtet habe; wie aber diese Reinigung in den verschiedenen Darmabschnitten geschieht, und welchen Grades sie ist, das ist nicht leicht zu denken.

Ich habe infolgedessen Untersuchungen in dieser Richtung ausgeführt und versucht, zu ermitteln, wie der Selbstreinigungsprozeß des Verdauungsapparates bei den Winterschläfern vor sich geht.

Meine Untersuchungen umfassen eine große Anzahl von Tieren und wurden in verschiedenen Zeitabschnitten ausgeführt, d. h. 1902—03, 1903—04, 1907—08, 1908—09. Es dienten zu denselben verschiedene Tierarten: Vesperugo noctula, Vesperugo pipistrellus, Vesperugo serotinus, Myoxus glis, Arctomys marmota.

Die Technik, die ich anwendete, war sehr einfach, auch weil es mir nicht darauf ankam, bestimmt zu wissen, wie viele Bakterien in dem einen oder dem anderen Tiere vorhanden waren, sondern für mich der Nachweis von Interesse war, welche Keimarten am längsten fortbestanden und in welchem Verhältnis die Zahl der Keime abnahm.

Wenn ich eine genaue Abzählung der in einem bestimmten Darm- oder Magensegmente vorhandenen Keimarten hätte ausführen wollen, so hätte ich eine etwas umständliche Technik anwenden müssen, da ich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zahlreiche Verdünnungen des Darmmaterials hätte herstellen müssen: dies entsprach übrigens nicht meinen Absichten.

Ich ging folgendermaßen vor: Verschiedene Gruppen von Tieren wurden an geeigneten Stellen gehalten, um ein brüskes Erwachen aus dem Winterschlaf zu vermeiden, und von Zeit zu Zeit, d. h. vor dem Winterschlaf, nach begonnenem Winterschlaf, während und am Ende dieses und unmittelbar nach dem Schlaf, wurden Tiere durch Entblutung getötet und unter der sorgfältigsten Asepsis die Verdauungsorgane bloßgelegt. Mit auf trockenem Wege sterilisierten Scheren wurde der Magen, das Duodenum, der Dünndarm, der Dickdarm und der Mastdarm geöffnet, und in die Oeffnung eine kräftige Platinöse — um vergleichende Beobachtungen zu machen, wurde als Maßeinheit stets dieselbe Oese benutzt — eingeführt, mit welcher Schleim und sonstiges Material in einer solchen Menge entnommen wurde, daß die Oeffnung der Oese mit Material ausgefüllt wurde. Nur bei vorgeschrittenem Winterschlaf gelingt dies nicht immer: zuweilen ist so wenig Schleim im Darm vorhanden, daß es, selbst wenn man eine kleine Oese benutzt und diese über die Schleimhaut streifte, nicht immer gelang, eine volle Oese zu gewinnen.

Die Oese wurde dann mit einer bestimmten konstanten Menge Bouillon aufgeschwemmt, aus welcher dann Plattenkulturen angelegt wurden. Danach verzichtete ich ohne weiteres auf die Verdünnungen in Bouillon und legte Strichkulturen auf bereits hergestellten Platten an, und legte parallele Reihen Strichkulturen an. Bemerkt sei diesbezüglich, daß dies vollständig genügt, da es sich um fast steriles Material handelt, bei welchem eine große Entfernung zwischen den einzelnen Kolonieen erzielt werden kann.

Zu den Saaten, und zwar sowohl zu den aus den Verdünnungen der Oese in Bouillon angelegten Kulturen wie zu den Reihen-Strichkulturen, benutzte ich Glyzerin-Agar und Drigalskis Agar, um rasch festzustellen, wie sich die acidofebrile Flora verhielt.

Als in einem Darmabschnitt Faecesmassen gefunden wurden, wurden dieselben vermittels einer sterilen Pinzette in eine Petrische Schale gebracht und zerdrückt, um eine Oese entnehmen und in der angegebenen Weise Kulturen anlegen zu können.

Bemerkt sei hier, daß diese ösenweise Abmessung unter solchen Verhältnissen keinen absoluten Wert haben konnte; es kam mir übrigens auch nicht darauf an, da es sich nicht so sehr um die Ermittelung absoluter Zahlen wie vielmehr darum handelte, den Reinigungsprozeß zu verfolgen.

Ich ging in derselben Weise bei der Untersuchung der aëroben Keime vor und benutzte Bombinische Schachteln und den Botklinschen Apparat.

Zuerst habe ich die Keimarten systematisch bestimmt; später habe ich auf diese langwierige und langweilige, und außerdem in biologischer Beziehung wenig interessante Bestimmung verzichtet und mich darauf beschränkt, die allgemeinen Artcharaktere zu ermitteln, die für meine Zwecke genügten.

Vor dem Beginn des Hungerns ist die Flora der Winterschläfer — mit Ausnahme der Fledermäuse — sehr reichlich und verschiedenartig.

Im Magen ist sie beim Beginn der Verdauungsperioden immer sehr reich, obwohl ihre Menge je nach der Stunde, in der die Unter-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

suchung ausgeführt wird, im Magen viel größere Schwankungen als im Darme aufweist.

Bei den im Laboratorium gefütterten Murmeltieren enthielten die Oesen (Entnahme bei leerem Magen) 150—200 aërobe Keime, d. h. man fand auch bei Abwesenheit großer Futterreste eine ziemliche Menge von Keimen.

Bei den Fledermäusen waren die Zahlen sehr niedrig, und in dieser Beziehung entsprechen meine Befunde den Beobachtungen von Metschnikoff und Distaso (3) über die Bakterienflora der Pteropos.

Die Menge der im Magen vorhandenen Keime ist im allgemeinen 5—6mal geringer als bei dem Murmeltier, selbstverständlich wenn die Entnahme unter denselben zeitlichen Verhältnissen in bezug auf Entfernung von den Mahlzeiten geschieht.

Auch bei der Art Glis ist der Bakteriengehalt bedeutend geringer als bei den Murmeltieren.

Die vorhandenen Keimarten wurden nicht alle identifiziert, weil dies für die Zwecke meiner Arbeit nicht notwendig war; hierfür genügte es, die konstantesten und die am reichlichsten vorhandenen zu erkennen.

Ich werde im folgenden die wichtigsten Daten darstellen:

Murmeltier: Es fehlen nie gramfeste Kokkenformen; oft trifft man die Sarcina lutea, den Coli-Bacillus, den B. subtilis, den B. lactis aërogenes, das Megatherium. Es wurden auch verschiedene Arten von Anaërobien nachgewiesen, so ein mit dem B. bifidus Tissiers wenn nicht identisches jedenfalls verwandter Keim, der B. putrificus, ein dem Streptobacillus anaërobicus magnus von Chontkevitch (4) sehr ähnlicher Coccobacillus mit kurzen Ketten, und ein großer obligatanaërober gramfester Bacillus, den man in der Systematik von Migula und in den neueren Arbeiten über die anaëroben Keime des Verdauungsapparates nicht findet.

Fledermäuse: Wenige gramfeste Kokken; häufig vorhanden: Coli-Bacillus, B. subtilis, Megatherium. Von Anaëroben der B. putrificus.

Glis: Ziemlich große Menge von Kokken; ferner vorhanden: Coli-Bacillus, ein nicht gramfester Coccobacillus, B. subtilis, Proteus Von Anaëroben fast konstant: B. perfringens. Zuweilen ein Pseudotetanusbacillus.

Im Dünndarm der drei erwähnten Tiergruppen ist auch vor dem Beginn des Winterschlafes die Flora stets sehr spärlich. Bei den Fledermäusen ist zuweilen die entnommene Oese fast keimfrei, wenn man von einigen sporenbildenden Mikroben absieht. Interessant ist das häufige Verschwinden der Kokkenformen: der Coli-Bacillus und die anaëroben Keime bestehen dagegen stets fort.

Im Dickdarm wird die Zahl der Keime wieder eine größere; hier findet man leichter Arten, die aus den Dünndarm zuweilen verschwinden, vielleicht weil ihre Menge derartig vermindert ist, daß sie sich der Kontrolle durch Aussaat entziehen.

Bei den Fledermäusen ist die Flora des Dickdarmes, obwohl der Coli-Bacillus zahlreicher wird, eine geringe, wahrscheinlich aus dem bereits von Metschnikoff bei seinen Untersuchungen über den Pteroptorus angegebenen Grunde, der verhältnismäßigen Kürze des Dickdarmes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nach dem Beginn des Hungerns beobachtet man sofort ein rasches Sinken der Zahl der Keime im Magen und im Dickdarm, während man im Dünndarm zuweilen eine fast vollständige oder gar auch vollständige Sterilität beobachtet.

Im Gegensatz zu dem, was man vielleicht denken könnte, bestehen die Schizomyceten im Magen länger fort, und zwar selbst wenn den Tieren jede Nahrung entzogen ist und der Winterschlaf bereits ein tiefer ist. Erst nach einer Woche kann man bei Murmeltieren und Glis die Reinigung des Magens als vollzogen betrachten.

Zuerst verschwinden die Kokken und einige Bakterien: der Coli-Bacillus besteht, wenn auch auf wenige Exemplare reduziert, weiter; ebenso die sporenbildenden Keime. In keinem Fall konnte ich selbst nach mehrwöchigem Winterschlaf eine vollständige Sterilität des Magens beobachten.

Bei den Fledermäusen erfolgt die Verminderung der Zahl der Arten und der Exemplare rascher; auch hier wird aber während des ganzen Winterschlafes keine völlige Sterilität erreicht.

Die deutlichste natürlichste Reinigung zeigt bei allen drei Gruppen von diesem der Dünndarm.

Es kommt nicht selten vor, daß man, wenn man nach zweiwöchigem Winterschlaf eine Fledermaus seziert, im Dünndarm kleine Mengen von Schleim und von Gallenpigment findet, aber bei Aussaaten aus dem Dünndarminhalte eine vollständige Sterilität beobachtet.

Auch bei dem Murmeltier und bei Glis reinigt sich der Dünndarm rasch und intensiv, obwohl man selbst nach mehrwöchigem Winterschlaf im letzten Teile des Dünndarms und im Dickdarm noch Reste (kompakte gallenreiche Cibalae) findet.

Ja, es ist sogar auffallend, daß man im Dünndarm auch noch, wenn auch in sehr geringer Menge, sporenbildende Keime antrifft, so daß man gezwungen ist, anzunehmen, daß nach der bakteriziden Wirkung der Säfte die mechanische Reinigung der Darmschleimhaut infolge der Entleerung des Darmes gewirkt haben muß, denn anders könnte man diese enorme Verminderung der gegen die Darmsäfte sehr widerstandsfähigen Formen nicht erklären. Dieser besonders bei der Fledermaus, jedoch auch bei dem Murmeltier und bei Glis vorhandene Zustand einer relativen Sterilität dauert während des ganzen Winterschlafes fort.

Wenn dieser einmal aufgehört und die Nahrungsaufnahme wieder begonnen hat, nimmt die Darmflora in kurzer Zeit wieder ihre gewöhnliche Physiognomie an. Wenn man während des Winters den Schlaf unterbricht und die Tiere unter geeigneten thermischen Verhältnissen hält, so nehmen sie wieder das ihnen dargebotene Futter zu sich und ihr Darm zeigt wieder eine normale Flora, abgesehen von der besonderen mit der Futterart und mit dem Individuum zusammenhängenden Abweichungen.

Bemerkenswert ist die Schnelligkeit, mit welcher nach solchen Unterbrechungen des Winterschlafes die Selbstreinigung des Darmes wieder zustande kommt: oft ist nach 2 Tagen der Darm wieder gereinigt und der Dünndarm steril.

Daß die Reinigung zum größten Teil auf mechanischem Wege zustande kommt, konnte ich in einem Falle feststellen, in welchem ich bei einem Glis den Winterschlaf unterbrach und dem Tier mit großen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mengen von Sporen von B. subtilis Stücke von Mandeln, Nüssen und Kastanien verabreichte.

Bekannt ist die große Widerstandsfähigkeit dieser Sporen gegen physikalische und chemische Agentien. Trotz dieser großen Widerstandsfähigkeit und trotzdem enorme Sporenmengen verabreicht wurden, fand man nach wenigen Tagen in den Schleimmassen des Magens noch eine gewisse Menge von Exemplaren von B. subtilis, aber aus dem Dünndarm waren die Sporen fast gänzlich verschwunden.

Eine weitere bemerkenswerte Erscheinung, welche mit dieser intensiven Selbstreinigung des Darmes in Gegensatz steht — ist die Konstanz, mit der man selbst bei vorgeschrittenem Winterschlaf noch einzelne lebende Exemplare von Bacillus coli findet.

Während viele sehr widerstandsfähige Keimarten sei es infolge der chemischen sei es infolge der mechanischen Reinigung in kurzer Zeit aus dem Darme gänzlich oder fast gänzlich verschwinden, kann man hingegen stets auch bei vorgeschrittenem Winterschlaf einzelne Coli-Bacillen nachweisen.

Wenige andere Beobachtungen können besser den Beweis dafür abgeben, daß der Coli-Bacillus tatsächlich im Darme ausgezeichnete Lebensverhältnisse findet, auch wenn andere sehr widerstandsfähige Keimarten hingegen zerstört oder entfernt werden.

II.

Ein besonderes Interesse verdient (infolge ihrer Beziehungen zur gesamten Lehre der Infektionen) die bereits von Blanchard und von einigen anderen Autoren berührte Frage, ob die Tiere während des Winterschlafes für die Gifte und die Infektionen empfänglich sind.

Blanchard (5) hat als erster 1903 einige diesbezügliche Untersuchungen veröffentlicht, und behauptet, daß Murmeltiere während des Winterschlafes eine größere Widerstandsfähigkeit als im normalen Zustande gegen das Aalserum, das Cobragift, das Diphtherie- und das Tetanustoxin besitzt. Nur durch beträchtliche Dosen des Toxins konnten die Tiere geweckt werden, und nach dem Erwachen entfaltete das Toxin seine Wirkung.

Später untersuchte Blanchard (6) das Verhalten des Murmeltieres während des Winterschlafes gegenüber den verschiedenen Typen von Trypanosomen (Lewisi, Brucei, gambiense, Evansi) und beobachtete, daß dieses Tier während des Winterschlafes eine auffallende Widerstandsfähigkeit auch gegen diejenigen Protozoen aufweist, die sonst eine gewisse pathogene Wirkung besitzen.

Blanchard behauptete ferner, daß das Murmeltier während des Winterschlafes gegen Trichinen widerstandsfähig ist und im allgemeinen gegen alle Helminthen sehr widerstandsfähig sein muß, was er aus der auch von mir beobachteten Tatsache schloß, daß man im Darme der Murmeltiere während des Winterschlafes nie Würmer antrifft.

Billinger (7) hatte mehrere Jahre früher, von dem Standpunkte ausgehend, daß pathogene Keime nur bei hohen Temperaturen gedeihen können, das Verhalten einiger von ihnen bei dem Murmeltier und bei einigen anderen Winterschläfern untersucht und seine Aufmerksamkeit besonders auf den Milzbrand-, den Rotz-, den Tuberkulose- und den Tetanusbacillus gewendet. Er beobachtete, daß beispielsweise das Murmel-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tier während des Winterschlafes dem Milzbrand, dem Rotz und der Tuberkulose widersteht (!!) und für den Tetanus nur eine verminderte Empfänglichkeit aufweist.

Billard (8) hat die Wirkung einiger Gifte auf diese während des Winterschlafes untersucht und eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit beobachtet.

* * *

Ich habe 1909 Versuche über die Uebertragung der Rabies bei Murmeltieren ausgeführt und angegeben (9), daß es nicht gelingt, im Ammonshorn rabieskranker Murmeltiere Negrische Körperchen nachzuweisen, und glaube diese Befunde heute bestätigen zu können.

Später habe ich bei Murmeltieren, Glis, Fledermäusen Versuche mit verschiedenen Infektionen ausgeführt.

Daß während des Winterschlafes die Empfänglichkeit für Infektionen vermindert ist, erscheint logisch annehmbar, wenn man bedenkt, daß während des Winterschlafes eine geringe Herabsetzung der Temperatur eintritt und eine Abschwächung des Zellenmetabolismus zustande kommt. Andererseits aber kann dies mehr eine theoretische Auffassung als eine der wirklichen Sachlage entsprechende Tatsache sein, und ich kann mir, auf Grund meiner Beobachtungen, einen Teil der Behauptungen der erwähnten Autoren nicht erklären.

Ich habe folgende Resultate erhalten:

Rabies. Ich führte meine Versuche bei Murmeltieren zu verschiedenen Zeitperioden durch subdurale Einspritzungen (welche bei Murmeltieren leicht zu tödlichen Blutungen Anlaß geben und somit für solche Versuche wenig empfehlenwert sind) und durch intranervöse (Ischiadicus) Inokulationen aus, und benutzte hierzu fixes Virus, Passagevirus und Straßenvirus.

Aus den Versuchen, die ich in vergleichender Weise bei wach gehaltenen Tieren ausführte und zu zeiten wiederholte (fixes Virus), zu denen der Winterschlaf der Tiere aufgehört hat, konnte ich folgende Schlußfolgerung ziehen: In keinem Fall wurde eine konstante noch erhebliche Verlängerung der Inkubationsdauer der Rabies während des Winterschlafes beobachtet. Nur in einzelnen Fällen beobachtete man eine ganz geringe Verlängerung, welche jedoch nie eine so große ist, daß man sie auf eine verminderte Empfänglichkeit des Tieres während des Winterschlafes zurückführen könnte, sondern viel wahrscheinlicher mit den gewöhnlichen von dem Winterschlaf unabhängigen Schwankungen der Inkubationsdauer zusammenhängt.

Milzbrand. Ich habe Versuche mit Laboratoriumkulturen gemacht und dieselben bei Glis und bei Murmeltieren während des Winterschlafes, außerhalb der Zeit dieses, und ferner bei zur Zeit des Winterschlafes künstlich wach gehaltenen Individuen subkutan eingeimpft.

Sowohl Murmeltier wie Glis sind für Milzbrand empfänglich und erliegen stets der experimentellen Infektion; die Inkubation dauert 30 bis 56 Stunden.

Während des Winterschlafes kann die Verlängerung der Inkubationsdauer auf wenige Stunden beschränkt sein und hat bei meinen Versuchen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

im Durchschnitt nie 24 Stunden übertroffen. Sie ist also nicht von Belang.

Tuberkulose. Sowohl Murmeltier wie Glis erweisen sich für die subkutane Einimpfung von tuberkulösem Material menschlicher Herkunft, wenn auch nicht in hohem Grade, empfänglich. Das Murmeltier zeigt eine größere Empfindlichkeit; es ist äußerst empfindlich für die sekundären Infektionen, welche die tuberkulöse Infektion begleiten können; man verliert infolgedessen zahlreiche Tiere, bevor der örtliche oder allgemeine Prozeß sich deutlich entwickelt hat.

Bei dem Murmeltier sind die Grenzen der Entwickelung der Tuberkulose infolge der subkutanen Einimpfung von menschlichem Material sehr verschieden: im allgemeinen fallen jedoch die Tiere nach 2 Monaten einem Siechtum anheim und gehen oft zugrunde.

Bei Glis beträgt die Dauer der Entwickelungsperiode der Krankheit etwa 40—50 Tage, zeigt jedoch Schwankungen, welche uns gestatten, allgemeine Regeln aufzustellen. Man kann somit, infolge der individuellen Unterschiede zwischen Tier und Tier und der Unterschiede zwischen den verschiedenen Infektionsmaterialien, schwerlich feststellen, ob der Winterschlaf einen Einfluß auf die Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegen die Tuberkulose im Sinne einer Verlängerung der Inkubationsdauer ausübt.

Mein Gesamteindruck war der, daß der Winterschlaf bei Murmeltieren und bei Glis die Empfänglichkeit für Tuberkulose nicht beeinflußt.

Diphtherie. Die Versuche, über die ich berichte, beziehen sich nur auf das Diphtherietoxin und wurden bei Murmeltieren und bei Glis ausgeführt.

Bei der subkutanen Einimpfung von Diphtherietoxin selbst in der minimalen tödlichen Dosis naheliegendeu Dosen beobachtet man nur eine geringe Verlängerung (wenige Stunden) der Inkubation der spezifischen Vergiftung.

* * *

Diese Resultate meiner Versuche brauchen keine eingehende Erörterung.

Bevor ich ein Urteil aussprach, welches mit den Schlußfolgerungen der anderen wenigen Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, im Widerspruch gestanden hätte, habe ich meine Beobachtungen nachprüfen resp. wiederholen wollen, weshalb sich meine Untersuchungen in die Länge gezogen haben.

Trotz einiger theoretischen Bedenken, die zu anderen Annahmen führen würden, und trotz der Beobachtungen, die bei verschiedenen Arten von Wirbeltieren in bezug auf die Empfänglichkeit für die Infektionskrankheiten und für Bakteriengifte unter dem Einfluß der Erkältung und der Erwärmung des Tieres gemacht wurden, steht fest, daß man wenigstens für die Vergiftung mit Diphtherietoxin und für die experimentelle Infektion mit Rabies, Milzbrand und Tuberkulose bei im Winterschlaf begriffenen Tieren nicht nur keine Immunität, sondern auch keine merkliche Steigerung der Widerstandsfähigkeit nachweisen kann.

Wenn wir uns auf die Protokolldaten stützen und diese ihrem numerischen Wert gemäß deuten wollten, so müßten wir sagen, daß

Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

eine ganz geringe Steigerung der Widerstandsfähigkeit während des Winterschlafes eintritt, und daß infolgedessen bei den Infektionen und bei der Intoxikation mit Diphtherietoxin der Winterschläfer eine Verlängerung der Inkubationsdauer beobachtet wird.

Diese Verlängerungen der Dauer der Inkubation sind aber so gering, daß man ihnen keinen praktischen Wert zuschreiben kann. Was übrigens leicht annehmbar erscheint, wenn man bedenkt, daß die Herabsetzung des Zellenmetabolismus und die Verminderung der Entwickelung von Wärme während des Winterschlafes innerhalb verhältnismäßig enger Grenzen bleiben.

Literatur.

1) Blanchard, Expériences et observations sur la marmotte en hibernation. (Compt. R. Soc. Biol. T. 55. 1903.) — Immunité de la marmotte en hibernation à l'égard des maladies parasitaires. (Archiv. de paras. T. 11. 1907.)
2) Billinger, O., Winterschlaf und Infektion. (Wien. klin. Rundschau. 45. 1896.)
3) Metschnikoff, S., Aperçu de la microbiologie du tube digestive. (Ann. Instit. Pasteur. 1909.)
4) Conkevitch, Etude de la flore bactérienne du gros intestin du cheval. (Annal. Inst. Pasteur. 1913.)
5) Blanchard, Experiénces et observations sur la marmotte en hibernation. (Compt. rend. Soc. Biol. 1903.)
6) Blanchard, Immunité de la marmotte en hibernation à l'égard des maladies parasitaires. (Arch. de paras. 1907.)
7) Billinger, Winterschlaf und Infektion. (Wien. klin. Rundschau. 1896.)
8) Billard, Immunité naturelle de lerot après hibernation etc. contre le venin de vipère. (Compt. rend. Soc. Biol. 1911.)
9) Bertarelli, Osservazione e ricerche sulle rabbia. Nota III. (Rivista di igiene. 1902.)

Berichtigung.

In der Arbeit von Ludwig Bitter: Neues zur Technik der Sporen- und Gonokokkenfärbung etc. in Bd. 68. Heft 2. p. 230 in Zeile 8 und 9 von unten ist statt Verdünnung von 1 Teil mit 4 Teilen Wasser Verdünnung von 2 Teilen mit 8 Teilen Wasser zu lesen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Berichtigung

zu der Arbeit Simon, Ueber Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 68. Heft 1).

p. 87 von Zeile 19 ab lies:

In der folgenden Tabelle sind die Fälle nach den Jahren, in denen sie sich ereignet haben, bezüglich in denen sie veröffentlicht sind, geordnet:

Tabelle II.

1888	3 Fälle	1898	3 Fälle	1906	5 Fälle
1889	5 „	1900	15 [2]) „	1907	4 „
1891	2 „	1901	1 Fall	1908	3 „
1892	2 „	1902	2 Fälle	1909	4 „
1894	2 „	1903	2 „	1910	3 „
1895	1 Fall	1904	3 „	1911	3 „
1897	9 Fälle	1905	12 „		84 Fälle

Also mit Ausnahme der Jahre 1890, 1893, 1896, 1899 sind jährlich solche Lähmungen vorgekommen. Wahrscheinlich haben sie sich jedes Jahr ereignet, und zwar, wie aus Tabelle I hervorgeht, in allen Ländern, in denen man Tollwutschutzimpfungen vornimmt.

Zusammenfassung: Die Lähmungen kommen alljährlich vor.

Nach dem Alter und Geschlecht verteilen sich meine 84 Fälle folgendermaßen:

Tabelle III.

Alter	Männlich	Weiblich	Unbekannt	
Unbekannt	9	1	10	20
Unter 12 Jahren	4	2	3	9
Ueber 12 Jahre	47	7	1	55
	60	10	14	84

Also meist männliche Erwachsene werden von der Krankheit befallen. Die Angaben über den Stand sind so lückenhaft, daß sich eine Auszählung nicht lohnt. Es hat den Anschein, als ob der prozentuale Anteil der Gebildeten an dieser Krankheit ein auffallend hoher ist, eine Beobachtung, auf die auch Babes immer hinweist. Es muß also wohl zur Erkrankung eine besondere Disposition gehören.

Das deutet auch schon die Seltenheit der Erkrankung, 0,48 Prom. bei 211 779 Schutzgeimpften an, ferner, daß unter den Erkrankten auffallend viel Luetiker, Potatoren und Neurastheniker sind.

Siehe die Fälle 26, 51, 52, 67, 70, 73, 74, 80, 82.

p. 95 Zeile 29 lies: Spinalparalysen statt Spinalparesen.

p. 100 in der Tabelle: „Jetziges Behandlungsschema in Jassy“ letzte Spalte lies warmes Mark statt normales Mark.

p. 105 Zeile 29 lies: nur statt und.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inhalt.

Bauer, Theodor, Ueber die Sarcina tetragena, p. 470.
Bertarelli, E., Bakteriologische Untersuchungen über die Winterschläfer, p. 566.
Fermi, Claudio, Ueber Spezifizität und andere Eigenschaften der Ektoproteasen. I., p. 433.
Finzi, Guido, Ueber die Spezifität und über den diagnostischen Wert der „Thermopräzipitinreaktion" von Ascoli bei der Erkennung des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs, p. 556.
Gleitsmann, Ueber die Beziehungen der Borrelien (Spirochäten) zu den Wirtszellen, p. 493.
Konrádi, Daniel, Wie lange widersteht das Wutvirus in der Erde, an der Luft und in der Kälte? p. 483.
Krumwiede jr., **Charles** u. **Pratt, Josephine S.,** Dahlia-Agar als Unterscheidungsmittel zwischen Cholera- und anderen Vibrionen, p. 562.
v. Prowazek, S., Ueber reine Trypanosomenstämme, p. 498.
Strubell, Alexander u. **Michligk,** Ueber pharmako-dynamische Einflüsse auf den opsonischen Index, p. 501.
Twort, C. C. and **Craig, T.,** The Pathogenicity of Johne's Bacillus compared with that of other acid-fast Bacilli for some of the Laboratory Animals, p. 455.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 7.
Ausgegeben am 23. April 1913.

Nachdruck verboten.

Zur Frage der Variation der Typhusbacillen und verwandter Gruppen.

[Aus dem Königl. Hyg. Institut in Beuthen Ob.-Schl.]

Von Prof. Dr. **v. Lingelsheim.**
Direktor am Königl. Hyg. Institut in Beuthen.

Vor einer Reihe von Jahren stieß ich bei der Untersuchung älterer Typhuskulturen auf eine Kolonieform, die ein von der typischen Typhuskolonie so abweichendes Aussehen zeigte, daß mir Zweifel an ihrer Zugehörigkeit zu den Typhusbacillen aufstiegen. Während diese bekanntlich auf der Lackmuslaktoseplatte runde, gewölbte Kolonieen von saftig glänzendem Aussehen bilden, waren diese Kolonieen ganz flach, von relativ großem Durchmesser und zeigten eine chagrinierte, trockene mattglänzende Oberfläche. Die gleichen Charaktere zeigten sich auch bei Uebertragung auf andere feste Nährböden, den gewöhnlichen 1-proz. Agar (hier jedoch weniger deutlich als auf dem 3-proz.) und Löffler-Serum. Ganz abweichend von dem sonst uns bekannten Verhalten der Typhusbacillen war das Wachstum auf Bouillon, das unter völligem Klarbleiben derselben in Form eines flockigen oder auch scholligen Bodensatzes erfolgte, an den sich häufig nach einigen Tagen eine starke Hautbildung anschloß.

Im mikroskopischen Präparate zeigten sich gramnegative, aber im Verhältnis zu den typischen Typhusbacillen ziemlich lange und schlanke Bacillen. Beweglichkeit wurde, gleichviel ob der hängende Tropfen mit jungem oder altem Kulturmateriale, von festen oder flüssigen Nährböden beschickt wurde, fast stets vollständig vermißt. Die Bacillen lagen in Häufchen oder Schollen verklebt völlig ruhig, nur ab und zu bewegte sich wohl ein einzelner, bisweilen unbewegliche noch mit sich ziehend, durch das Gesichtsfeld. Gegenüber den Zuckerarten und der Lackmusmolke verhielten sich die gewonnenen Bacillen wie Typhusbacillen.

Da diese Formen mein Interesse erweckten, so prüfte ich eine größere Anzahl älterer Sammlungskulturen in der Weise, daß ich ohne Einschieben einer neuen Kultur das Material auf Lackmuslaktoseplatten aussäte. Es gelang mir dann bald 6 neue Stämme von den oben beschriebenen Eigenschaften zu gewinnen, von denen zurzeit noch 2 erhalten sind. Auf Agglutination konnten alle erwähnten Kulturen nicht geprüft werden, da sich sowohl von Agar- wie Bouillonkulturen keine haltbaren Suspensionen herstellen ließen. Mit 2 der Kulturen gelang es jedoch schon nach kurzer Behandlung von Kaninchen ein auf typische Typhusbacillen stark agglutinierend wirkendes Serum zu erhalten.

Die Q-Formen — so bezeichnete ich nach der ersten Ausgangskultur die neu gewonnenen Stämme — behielten ihre Eigenschaften, auf festem und flüssigem Nährboden fortgezüchtet, mit großer Zähigkeit bei; die jetzt noch vorhandenen wurden vor 5 Jahren gewonnen. Auch die Tierpassage vermochte hier nichts zu verändern. Bei der geringen Virulenz mußte zur Tötung einer Maus $^1/_2$—1 Oese frischer Agarkultur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verwandt werden. Das Tier starb dann nach 24—36 Stunden, und die Aussaat des Herzblutes auf Lakmuslaktoseplatten ergab genau die eben beschriebenen Kolonien. Wurde hiervon wieder eine Agarkultur angelegt und eine zweite Maus mit der angegebenen Dosis geimpft, so ergab sich dasselbe Bild. In dieser Weise habe ich einen der jetzt noch vorhandenen Stämme hintereinander, unter Einschiebung von Plattenaussaat und Agarkultur, durch 8 Mäuse geschickt, ohne eine Aenderung der Charaktere erzielen zu können. Gleichwohl haben diese Stämme ab und zu die Neigung, wieder die typischen Eigenschaften der Typhusbacillen anzunehmen, und zwar unvermittelt, ohne Bildung einer Uebergangsform. In den Kulturen treten dann zahlreicher deutlich bewegliche Bacillen auf, ebenso ergibt auch die Aussaat wieder typische Typhuskolonieen. Diese Umwandlung wird aber sehr begünstigt durch den Aufenthalt in flüssigen Nährböden bei reichlichem Luftzutritt (Züchtung in dünner Bouillonschicht und Flachkolben). Die Aussaat kann dann neben nur einzelnen Kolonieen der Q-Form lauter typische Typhuskolonieen ergeben. Die hiervon gewonnenen Kulturen zeigen in ihrem mikroskopischen Aussehen, ihrer Beweglichkeit, dem Wachstum auf festen und flüssigen Nährböden alle Eigenschaften, wie wir sie beim Typhusbacillus erwarten, und halten sich über Jahre wieder konstant. Ich möchte aber hier ausdrücklich bemerken, daß man durch die oben angegebenen Züchtungsbedingungen (flüssiger Nährboden in dünner Schicht) keineswegs immer oder auch nur der Regel nach den Uebergang in die typische Form erzwingen kann. Es gelingt das ebensowenig wie die willkürliche Umwandlung des typischen Typhusbacillus in die Q-Form. Hier hatte ich allerdings einzelne Male den Eindruck, daß schädigende Einflüsse wiederholtes Erhitzen auf 55—60°, Zusatz von antiseptischen Mitteln (Methylviolett 1 : 20000) eine begünstigende Wirkung ausübten. Es handelt sich aber offenbar bei der einen wie der anderen Umwandlung um Vorgänge der inneren Entwickelung, die der künstlichen Beeinflussung nur sehr beschränkt zugänglich sind.

Während der im vorstehenden kurz mitgeteilten Untersuchungen über Typhusbacillen habe ich auch bei der Paratyphus- und Enteritidisgruppe nach verwandten Formen in älteren Kulturen gefahndet und sie auch bald gefunden. Dieselben entsprachen in bezug auf das Aussehen der Kolonieen auf festen Nährböden, das Bouillonwachstum, Mangel der Beweglichkeit vollkommen dem über die Q-Formen der Typhusbacillen Angegebenen. Nur darin konnte ich eine Abweichung erkennen, daß ihre Umwandlung in die ursprüngliche typische Ausgangsform sich in viel kürzerer Zeit (innerhalb weniger Wochen) ohne weitere Hilfsmittel und vollständig vollzog.

Aus der Alcaligenes-Gruppe habe ich nun einen Stamm eingehender beobachten können. Auch hier entsprach die Einzelkolonie auf festen Nährböden, das Bouillonwachstum, das Sistieren der Beweglichkeit der beim Typhusbacillus gegebenen Beschreibung. Es gelang aber hier einmal durch mehrfache Tierpassage die ursprüngliche Form wiederherzustellen. Bei der geringen Virulenz des Stammes war 1 Oese, intraperitoneal verimpft, erforderlich, um eine Maus in 1—2 Tagen zu töten. Bei der Aussaat des Blutes auf die Lackmuslaktoseplatte wuchsen trockene, flache dem Impfmaterial entsprechende Kolonieen aus, die, auf Agar ausgestrichen, das Material für die Impfung der nächsten Maus lieferten. Nach der 3. Passage traten auf den mit dem Herzblute beschickten Platten neben den erwarteten Kolonieen sehr kleine auf, die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zunächst für Kokkenkolonien gehalten wurden, sich aber als aus beweglichen Stäbchen zusammengesetzt herausstellten. Von beiden Kolonieenformen wurden Agarkulturen angelegt und mit der Kultur, die von einer der ausgebreiteten, trockenen, flachen Kolonieen beimpft war, eine 4. Maus geimpft. Jetzt ergab die Aussaat des Blutes nur 2 dem Ausgangsmaterial entsprechende Kolonieen, alle übrigen gehörten dem kleiner wachsenden Typus an. Diese kleinen Kolonieen wurden aber, wie die weitere Untersuchung ergab, nur auf den 3-proz. Lackmuslaktoseplatten gebildet, auf gewöhnlichem Agar entsprach das Aussehen der Kolonieen wie der Strichkultur dem des Alcaligenes, wenn auch das Wachstum auf festen Nährböden bei den ersten Uebertragungen etwas weniger üppig war. Das Verhalten gegenüber Zuckerarten, Lackmusmolke war das des Alcaligenes. Es unterschieden sich aber diese Kulturen sowohl von dem ursprünglich typischen Alcaligenes, wie der gewonnenen Q-Form, sowohl durch die Virulenz, die für Mäuse zu einem beträchtlichen Grade — D. l. m. unter 0,01 ccm — gesteigert werden konnte, wie auch durch das äußerst energische Wachstum auf flüssigen Nährböden. Was die Agglutination betrifft, so ließen sich auch hier durch Behandlung von Kaninchen mit der Q-Form Sera gewinnen, die in Verdünnungen von 1:2000 und darüber sowohl den ursprünglichen Alcaligenes wie die durch die Tierpassage entstandene Form agglutinierten. Die weitere Beobachtung der Kulturen ergab Resultate, die den bei Typhus gewonnenen entsprachen. Bei Aussaat alter Kulturen der Q-Form zeigten sich Kolonieen, die diffus getrübte Bouillonkulturen mit beweglichen Bacillen lieferten und auch sonst sich in nichts von den ursprünglichen Alcaligenes unterschieden. Die durch Tierpassage gewonnene Form hielt sich lange, über ein Jahr, unverändert, nur daß das Agarwachstum langsam üppiger und der Durchmesser der Kolonieen entsprechend größer wurde. Dann traten aber auch bei Aussaat dieser Kulturen Kolonieen vom Q-Typ auf, die auf Bouillon überimpft wieder die klaren Kulturen mit Bodensatz lieferten.

Nach alledem besteht für mich kein Zweifel, daß die Bacillen der Typhus-, der Paratyphus- und Enteritidisgruppe, sowie der Bacillus alcaligenes mindestens auf unseren künstlichen Nährböden in zwei Formen vorkommen, und zwar außer in der bekannten typischen in einer zweiten, die auf der Agarplatte durch flache Kolonieen von relativ großem Durchmesser und glanzlosem, trockenem, chagriniertem Aussehen ausgezeichnet ist, in der Bouillonkultur durch das Wachstum am Boden und der Oberfläche unter Klarbleiben der Flüssigkeit und im hängenden Tropfen durch Unbeweglichkeit der Bacillen, die in kleinen Schollen zusammenliegen.

Häufiger als auf diese Q-Formen stößt man bei Aussaat von älteren in die wiederholt bezeichneten Gruppen gehörigen Kulturen auf Kolonieen, die zunächst durch relativ großen Durchmesser auffallen und in der peripherischen Zone an die Formen erinnern. Hier hat auch die Kolonie den trockenen matten Glanz, die chagrinierte Oberfläche, und zeigt einen häufig unregelmäßigen Rand, doch bleibt die zentrale Partie feuchtglänzend und succulent. Von solchen Kolonieen angelegte Bouillonkulturen zeigen üppiges Wachstum bei diffuser Trübung und meist schon nach 24 Stunden einen Bodensatz. Im hängenden Tropfen finden sich neben beweglichen auch zahlreiche unbewegliche Bacillen, letztere häufig in kleinen Klümpchen vereint. Erneute Aussaat auf die Platte führt in der Regel wieder zu Kolonieen, die durchaus den typischen Typhus-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:04 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kolonieen entsprechen. Doch gelingt es bisweilen auch, aus solchen Kulturen, die bei der Aussaat zahlreiche Kolonieen von dem oben beschriebenen Aussehen zeigen, bei weiterem Stehenlassen echte Q-Formen zu gewinnen. Meiner Ansicht nach ist das Auftreten jener Kolonieen ein Ausdruck der Umbildung des Bacillus aus der typischen Form in die Q-Form.

Auf andere vom Typ wesentlich abweichende und noch einer deutlichen Beschreibung fähige Formen als die von mir beschriebenen bin ich bei meinen einschlägigen Studien über Typhusbacillen und verwandten Gruppen nicht gestoßen. In der neueren Literatur finden sich noch Angaben über andere Veränderungen, die die Bakterien bei längerem Wachstum auf künstlichen Nährböden eingehen sollen. So unterscheidet Baerthlein[1][2]) beim Typhusbacillus nicht weniger als 6 verschiedene „Mutations"-Typen. Daß es sich hierbei auch um die Formen handelte, die ich als Q-Formen beschrieben habe, konnte ich aus seinen Darstellungen nicht entnehmen. Von den mir auf meine Bitte übersandten Kulturen waren keine damit identisch, wenn es auch aus einer (Gläwe) später gelang, die Q-Form zu gewinnen. Ich vermochte aber auch sonst den Stämmen keine besondere Eigentümlichkeit abzusehen mit Ausnahme von Gläwe b, dessen Kolonieen zum Teil, aber auch nur einmal, sich durch Größe, eine mattglänzende, etwas geriffelte peripherische Partie und leicht gezackten Rand auszeichneten, also ein Aussehen gewährten, wie ich es oben in solchen Stämmen beschrieben habe, die ich als im Uebergang befindlich zu den Q-Formen ansehe. In anderer Gruppierung als Baerthlein bringen Bernhardt und Ornstein[3]) die vom Typ abweichenden Formen. So unterscheiden sie bei den Kolonieen runde, Dellen-, Zackenformen, chagrinierte, gerippte, zerfließliche und trockene Formen. Gern will ich zugeben, daß man bei Aussaat alter Kulturen auf Kolonieen stößt, die man in dieser Weise beschreiben kann. Alle diese Abweichungen geringeren Grades habe ich aber als durchaus inkonstant gefunden; sie verschwanden fast regelmäßig schon bei der ersten oder zweiten Wiederholung der Aussaat und scheinen mir damit auch des weiteren Interesses zu entbehren. Dagegen erwecken andere Angaben von Bernhardt und Ornstein den Eindruck, daß die Autoren auch das, was ich als Q-Formen beschrieben habe, in den Händen hatten. So berichten sie von Typhusbacillen, die „ganz trockene, mit körnigen Auflagerungen bedeckte Kolonieen bildeten, die infolge ihres gelochten und gezackten Randes Milzbrand sehr ähnelten". An anderer Stelle teilen sie mit, daß gewisse, stark divergente Typen die Bouillon völlig klar ließen und Bodensätze und Kahmhäute bildeten. Es könnte sich hier also wohl um die Q-Formen handeln. Ich vermisse in der Darstellung aber einen Hinweis auf die Zusammengehörigkeit und die große Konstanz der angegebenen Eigenschaften, was mir gerade wesentlich erscheint. Typhus- (bzw. Paratyphus- und Alcaligenes-) Bacillen, die eine klare Bouillonkultur mit Bodensatz und Kahmhaut zeigen, bilden nach meinen Erfahrungen ausnahmslos auf Agar die großen, flachen Kolonieen mit der mattglänzenden, gekörnten oder chagrinierten Oberfläche, und zwar regelmäßig, und ebenso ergibt die Abimpfung von Stämmen, die auf Agar diese Kolonieen aufwiesen, auf Bouillon stets

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1911. No. 34.
2) Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 40. 1912. H. 4.
3) Berlin. klin. Wochenschr. 1913. No. 1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ein Wachstum am Boden oder der Oberfläche ohne Trübung. Hand in Hand mit diesen Eigenschaften geht auch das Aufhören der Beweglichkeit auch in ganz jungen Kulturen und das Zusammenbacken der Bacillen zu größeren Verbänden in Gestalt von Schollen, Flocken, Bröckchen.

Wie sind diese Formen zu deuten? Im Gegensatz zu den zahlreichen, von anderer Seite beschriebenen Variationen der Typhusbacillen, die mir bis dahin nicht genügend charakterisiert erscheinen und sich meines Erachtens noch zwanglos in den Rahmen des Formenkreises einreihen lassen, mit dem wir bei den Bakterien immer gerechnet haben, liegen hier Formen vor, die so abweichend vom Typhusbacillus sich verhalten, daß sie auf ihn gar nicht zunächst hinweisen und ihre abweichenden Eigenschaften mit großer Zähigkeit, unter Umständen über Jahre, beibehalten. Näher als die Annahme, daß es sich hier um Mutationen im Sinne von de Vries handelt, liegt mir die Vorstellung, daß dies Q-Stadium eine biologische Bedeutung für die Arterhaltung des Bacillus hat, zu ihm gehört. Das Wesentliche des Q-Stadiums liegt in dem Zusammenbacken der, sonst als freie Individuen vorkommenden Bacillen, und auf dieser Eigentümlichkeit beruhen die übrigen besonderen Merkmale im Wachstum. Dies Verkleben der Bacillen scheint durch eine Schleimsubstanz bedingt zu sein, und es dürfte der Annahme nichts im Wege stehen, daß es sich bei den Q-Formen um Zooglöen-Zustände handelt. Wir kennen noch andere Bakterien, die sowohl in Schwärmerzuständen als auch als Zooglöen vorkommen. Bei den Nitritbakterien z. B. folgt auch dem Schwärmerzustand häufig sehr schnell die Zoogloea, und aus dieser vermag sich häufig schon nach wenigen Tagen unter günstigen Nährstoffbedingungen der Schwärmer zu entwickeln. Beide Zustände können aber auch durch Generationen als solche konstant bleiben, bis der Uebergang aus dem einen in den anderen erfolgt.

Es scheint, daß den Zooglöen, wenn sie auch nicht als Dauerzustände aufzufassen sind, doch eine gewisse Bedeutung für die Arterhaltung zukommt. So sind nach Lafar[1]) die Zooglöen der Nitritbakterien deutlich widerstandsfähiger gegen Austrocknung als die Schwärmer. Wieweit dies auch die betreffenden Formen der Typhusbacillen sind, wäre noch festzustellen. Jedenfalls bedürfen diese aber für ihr Wachstum weniger Feuchtigkeit als die Schwärmer und vermögen noch auf trockenen Substraten zu gedeihen. Wenn man etwa 0,5 cm dicke Agarschichten in Flachkolben durch Einstich in die Mitte mit Q-Formen und den gewöhnlichen beweglichen Formen impft und die Kolben durch Wochen bei Brüttemperatur hält, so überziehen die ersteren trotz zunehmender Eintrocknung des Nährbodens die ganze Oberfläche, wobei dann massenhafte knopfartige Tochterkolonieen in der Mutterkolonie auftreten, während die Kolonieen der letzteren über eine gewisse Größe nicht hinauskommen. Auf Agarplatten, die 24 Stunden offen bei 46° C getrocknet sind, entwickeln sich die Q-Formen im Laufe weniger Tage immer noch zu Kolonieen von respektabler Größe (1,5—2 cm Durchm.), während die der beweglichen Formen nicht etwa über Linsengröße hinauskommen. Doch sind die Untersuchungen über die biologischen Unterschiede beider Formen noch nicht ganz abgeschlossen und sollen im einzelnen erst in einer späteren Arbeit zur Erörterung kommen. So viel dürfte aber auch aus dem schon Mitgeteilten hervorgehen, daß der Typhusbacillus nach Uebergang in die Zoogloea-Form noch unter Ver-

1) Handbuch der techn. Mykologie. Bd. 3. p. 154.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hältnissen gut zu gedeihen vermag, unter denen der Schwärmer versagt. Solche Verhältnisse können in der Außenwelt sehr wohl eintreten, und die Annahme erscheint mir deshalb berechtigt, daß die Zoogloea-Form für Erhaltung und Verbreitung des Bacillus außerhalb des menschlichen Körpers und damit auch für die Epidemiologie des Typhus nicht ohne Bedeutung ist. Dem widerspricht auch nicht, daß diese Formen in der Außenwelt durch die Untersuchung noch nicht festgestellt sind, da sie bei ihrem abweichenden Aussehen auch der aufmerksamen Untersuchung leicht entgehen konnten. Es dürfte sich aber wohl lohnen, weiterhin in der bakteriologischen Praxis darauf zu achten.

Nachdruck verboten.

Eine von Prof. v. Lingelsheim beschriebene Typhusbakterienform im Vergleich zu den bisher bekannt gewordenen, sogenannten Mutationen.

[Aus dem Königlichen Hygienischen Institut Beuthen O.-S.
Direktor: Prof. W. v. Lingelsheim.]

Von Stabsarzt Dr. **Sachs-Müke.**

Ein von Herrn Prof. v. Lingelsheim mir als Q-Form übergebener Typhusstamm hatte folgende Eigenschaften:

Die aus durchschnittlich 6 Monate alten Schrägagarröhrchenkulturen auf Agarplatten gemachten Abimpfungen ließen nach 24 Stunden sehr kleine Kolonieen erkennen, die nach 48 Stunden stets um das Drei- bis Fünffache größer als gewöhnliche Typhuskolonieen waren und sich scheibenförmig dem Nährboden auflagerten. Sie zeigten eine äußerst trockene, mattglänzende Oberfläche mit unregelmäßig gewellten Umrissen. Der Rand erschien meist etwas gefranst oder geriffelt. Die Oberfläche war bei Lupenbetrachtung deutlich höckrig. Auf 2- bis 3-proz. Agar traten diese Eigenschaften noch deutlicher auf.

Die Kolonieen bestanden aus schlanken, 3 bis 4 μ langen, nach Gram sich entfärbenden, unbeweglichen Stäbchen.

Ein mit der Q-Form hergestelltes Serum agglutinierte echte Typhusbakterien.

Das Wachstum in Lackmusmolke war wie beim echten Typhuserreger. Dagegen war es in Bouillon durchaus abweichend. Diese blieb nämlich vollkommen klar. Es bildeten sich ein krümelig-flockiger Bodensatz und nach einigen Tagen eine Haut an der Oberfläche, von der ab und zu Flocken und Krümel zu Boden fielen.

Im hängenden Tropfen setzte sich der Bodensatz aus Schollen zusammen, die auch beim Verreiben bestehen blieben und aus vollkommen unbeweglichen, miteinander verklumpten Stäbchen gebildet wurden. Nur bei ganz jungen Bouillonkulturen fanden sich zuweilen zwischen den Schollen vereinzelte Stäbchen, die eine gewisse Beweglichkeit erkennen ließen.

Die Kolonieen waren wenig pathogen für Mäuse. Erst eine Oese Agarkultur wirkte tödlich. Aus dem Herzblute wurde dieselbe Form wiedergewonnen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Da diese in ganz sinnfälliger Weise von der gewöhnlichen Typhusform abwich, blieb festzustellen, ob sie gleichbedeutend mit den bisher bekannt gewordenen sogenannten Mutationen ist und ob sie auch aus anderen Kulturen herausgezüchtet werden kann.

Die von Reiner-Müller beschriebene knopfförmige Mutation konnte ihrer ganzen Art nach von vornherein ausgeschlossen werden.

Dies war auch mit den beiden Varietäten Jacobsens der Fall, die wir durch die Güte von Herrn Professor Madson in Kopenhagen näher prüfen konnten und aus einer Form mit typischer Typhuskolonieenbildung und einer solchen mit streptokokkenartigem Wachstum bestanden.

Weitere Mutationen sind von Baerthlein beschrieben. Aus wenigstens 2 Monate alten Agarkulturen züchtete er beim Typhus 3 Mutationsgruppen:

1) nach Art des Typhus 234
   a) hellwachsende, durchscheinende Kolonieen mit langen schlanken Stäbchen.
   b) gelbweiße, saftige, undurchsichtige Kolonieen mit kurzen, dicken, plumpen, Stäbchen.
2) nach Art des Typhus Stettin
   a) helle, geriffelte, durchscheinende Kolonieen mit dünnen, schlanken zu Fäden auswachsenden Stäbchen,
   b) homogene, glattrandige, trübere Kolonieen.
3) nach Art des Typhus Gläwe
   a) weinblattförmige, auch geriffelte Kolonieen, mit scharfzackigem Rande und mit längeren schlanken Stäbchen.
   b) glattrandige, hellere Kolonieen mit gelblich weißem Zentrum und mit kurzen und dicken Stäbchen.

Diese Gruppen zeigten gegenüber den Immunitätsreaktionen und bei Ueberimpfung auf andere Nährböden keine Unterschiede, mit Ausnahme der hellen, geriffelten Form, die auf Blauagar ihr auffallendes Aussehen deutlich bewahrte.

Im Gegensatz zu unserer Form ist jedoch eine Unbeweglichkeit der Bacillen nicht erwähnt. Auch wird ihr Wachstum in Trauben- und Milchzuckerbouillon als unverändert bezeichnet.

Da aber die geriffelte helle Form mit unserer eine gewisse Aehnlichkeit zu haben schien, prüften wir daraufhin die folgende, uns vom Kaiserlichen Gesundheitsamt gütigst überlassenen Stämme: je 2 Varietäten des Typhus 234, Stolzenburg und Gläwe, sowie Stamm Schwendt „mutierend“.

Die Prüfung erfolgte auf den verschiedenen Nährböden gleichzeitig mit einem Q-Stamm und einem frisch isolierten Typhusstamm.

Das Ergebnis der Prüfung zeigt folgende Tabelle:

Hiernach konnten wir uns nicht davon überzeugen, daß hier wirkliche Unterschiede gegenüber echten Typhusbacillen vorlagen, mit Ausnahme der weinblattförmigen, hellen, geriffelten oder gefransten Formen.

Diese ständig ineinander überfließenden Formen waren jedoch wesentlich kleiner als die Qu-Form und zumeist völlig glanzlos. Sie unterschieden sich jedoch von dieser besonders durch ihr Wachstum in Bouillon und die Beweglichkeit.

Als weitere kulturelle Unterschiede ergaben sich bei allen daraufhin geprüften Stämmen, daß unsere Form ebenso wie auf gewöhnlichem Agar und auf Blauagar auch auf anderen Nährböden, z. B. Loefflers neuem Typhusnährboden, Ascitesagar, dem Padlewskischen und dem Kindborgschen Agar wächst. Auf dem Loefflerschen Diphtherienährboden wächst sie ebenso charakteristisch, nur zarter und glashell.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bezeichnung des Stammes	Varietät	Agarplatte	Blauagar	Bouillon	Lackmusmolke	Beweglichkeit nach 6 Stunden	Bemerkungen
Typhus 234	a) kleine, glatte, runde Varietät	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen	runde, durchsichtige, glasige, blaue Kolonieen	trübe	rot, klar	äußerst lebhaft	
	b) helle Varietät	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen	runde, durchsichtige, glasige, blaue, größere, gefranste Kolonieen	trübe, mit geringem Bodensatz	dgl.	etwas träge	
Typhus Gläwe	a) geriffelte, weinblattähnliche	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen, einzelne etwas groß	runde, durchsichtige, glasige, blaue Kolonieen, einzelne etwas größer	trübe, mit geringem Bodensatz	dgl.	lebhaft	wuchs später auch geriffelt, weinblattähnlich
	b) helle, ganzrandige, mit gelbem Zentrum	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen	zwischen runden, durchsichtigen, blauen Kolonieen größere gefranste, mattglänzende	trübe, mit geringem Bodensatz	dgl.	ziemlich lebhaft	
Stolzenburg	a) trübe Varietät	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen	runde, durchsichtige, glasige, blaue Kolonieen	trübe	dgl.	lebhaft	
	b) helle Varietät	runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen	runde, durchsichtige, glasige, blaue Kolonieen	trübe	dgl.	äußerst lebhaft	
Schwendt, mutierend		runde, gewölbte, feuchtglänzende, grauweiße Kolonieen, nur in einer Form wachsend	runde, durchsichtige, glasige, blaue Kolonieen	trübe	dgl.	lebhaft	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese Eigenschaften zeigen also, daß unsere Form, ganz abgesehen vom Aussehen und der Größe, die als durchaus von echten Typhuskolonieen abweichend deutlich in Erscheinung traten, mit den bisher beschriebenen sogenannten Mutationen wenig gemein hat.

Während Baerthlein seine Mutationen durch plötzliche bessere Wachstumsbedingungen für die unter schlechten Verhältnissen gehaltenen Keime entstehen läßt, sehen wir die Entstehung unserer Form durch eine mittelbare Schädigung, die allmähliche Verschlechterung des älter werdenden Nährbodens, hervorgerufen. Demnach würden im Sinne der Auslese die widerstandskräftigsten Individuen überleben und die Qu-Formen annehmen.

Es ergab sich daher die Aufgabe, einerseits aus monatealten Typhuskulturen durch einfaches Ueberimpfen auf frische Nährböden, wie bei der Gewinnung von Qu, die neue Form herauszuzüchten, andererseits aber durch künstliche Schädigungen den Versuch einer solchen Züchtung zu machen.

Aus 10 alten Laboratoriumskulturen des Instituts wurde zunächst versucht, die neue Form auf demselben Wege wie Qu, durch einfaches Ueberimpfen auf frischen Agar zu gewinnen. Es zeigten sich hierbei jedoch nach dem ersten Neuausstrich bei Kulturen nur Andeutungen einer anderen Form durch das Auftreten einzelner, etwas größerer und gefranster Kolonieen, während eine eigentliche Qu-Form nicht sofort erhalten wurde.

Von diesen Institutsstämmen und den vom Kaiserl. Gesundheitsamt übersandten Bouillonkulturen wurde nach 8—14-tägigem Aufenthalt im Brutschrank wieder auf Agar abgeimpft. Hierbei wiesen die beiden Varietäten Typhus Gläwe, der bei der ersten Originalaussaat nur etwas größere Kolonieen gebildet hatte, wieder mehr oder weniger große gefranste Formen auf, während beim Institutsstamm 1579 nach 14 Tagen eine ausgesprochene Qu-Form gezüchtet wurde. Beim 6 Monate alten Institutsstamm Hosemann zeigten sich nach dieser Zeit unter etwa 300 typischen Kolonieen 3 undeutliche gefranste, deren 6-stündige Bouillonkulturen aus beweglichen und unbeweglichen Stäbchen bestanden. Aus dem Herzblute einer infolge Impfung mit dieser Kultur verendeten Maus wurden nunmehr Kolonieen vom ausgesprochenen Qu-Typus in Reinkultur erhalten, ohne daß sich eine typische Typhuskolonie darunter befand.

Ebenso verhielt sich der Institutsstamm 3095.

Die übrigen Bouillonkulturen wurden einer weiteren Schädigung durch 1-stündiges Erhitzen im Wasserbad bei 60° C unterworfen und weitere 8 Tage bei 37° C gehalten.

Die Stämme gingen, mit Ausnahme der als weinblattähnlich bezeichnet gewesenen, geriffelten Form Gläwe sämtlich zugrunde. Diese zeigte auf der Blauplatte große gefranste Kolonieen und in Bouillon Trübung mit Bodensatz. Nach weiteren 18 Tagen glückte es, aus dem Herzblute einer mit den großen gefransten Kolonieen geimpften und hieran verendeten Maus die typische Qu-Form zu erhalten. Diese ließ sich bei den 5 Stämmen über $1^1/_4$ Jahr mit ungeschwächter Wachstumskraft und dauernd denselben Eigenschaften bis jetzt weiterzüchten, ohne in typische Typhuskolonieen überzugehen.

Es kommen jedoch auch bei der Qu-Form aus irgendwelchen, uns bisher noch unbekannten Gründen wieder Uebergänge in die ursprüngliche Typhusform vor, die allen für die Diagnose Typhus gestellten Bedingungen standhält.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir haben also hier zwei sich morphologisch und biologisch verschieden verhaltende Formen vor uns, die durch ihr Agglutinationsverhalten als zum echten Typhusbacillus gehörig sich erweisen.

Vor kurzem berichteten Bernhardt und Ornstein beim Typhus über verschiedene Zwischenformen, die auf festen Nährböden und in Bouillon sogar noch weitere Uebergänge zeigten.

Als den extremsten Fall des Wachstums erwähnen sie Formen, die in Bouillon wie die Qu-Form wachsen und auch völlig unbewegliche Stäbchen zeigten.

Wir müssen in diesen Formen zwar eine große Aehnlichkeit mit unserer Form und eine beschränkte Bestätigung unserer Untersuchungen erblicken, vermissen aber den Nachweis, daß die bodenständige, unbewegliche Form einer bestimmten Wuchsform auf Agar und den übrigen Nährböden entspricht, wie wir sie eingangs für die Qu-Form aufgestellt haben.

Es bedarf wohl keines Hinweises, daß die Kenntnis solcher Formen nicht nur von Bedeutung für die Biologie und Diagnose der Krankheitserreger, sondern auch für die Seuchenlehre überhaupt sein kann.

Nachdruck verboten.

Zur Frage über die Typhus- und Dysenterieverbreitung durch Fliegen.

[Aus dem Bakteriologischen Institut in Kiew.]

Von Dr. **A. Krontowski.**

Es steht gegenwärtig fest, daß die Fliegen unter gewissen Umständen Verbreiter von verschiedenen Infektionskrankheiten sein können [1]). Sie leben gerne auf Exkrementen der Menschen und der Tiere, auf Auswurf, Eiter usw. Gewisse Bakterien, z. B. B. typhi (nach Celli und Ficker), Vibrio cholerae asiaticae (nach Sawtschenko) bleiben selbst im Darme der Fliegen lebendig und können später mit dem Kote derselben ausgeschieden, unter Umständen die Nahrungsmittel des Menschen infizieren. Neuerdings zeigte Cao, daß einige Bakterien [2]), falls sie in den Darm der Larven von Fleischfliegen eingeführt werden, auch im Gedärme der aus diesen Larven entwickelten Fliegen erscheinen. Galli-Valerio hält diese Tatsache für die Aetiologie und Prophylaxe der parasitären Krankheiten besonders wichtig, da man von diesem Gesichtspunkte ausgehend den Wiederausbruch einer abgelaufenen Epidemie erklären könnte. Zeigt sich eine Infektionskrankheit nach einer gewissen Zeit in einer Gegend wieder, so kann das, seiner Meinung nach, mit dem Umstande, daß in der abgelaufenen Zeit eine neue Generation der infizierten, aus den angesteckten Larven entwickelten Fliegen erschienen ist, zusammenhängen.

Um die Frage zu erklären, ob die mit Typhus und Dysenterie angesteckten Larven in der Tat eine zur Verbreitung der genannten Krankheiten befähigte Fliegengeneration geben können, wurden auf Vorschlag

1) Ausführlich bei Galli-Valerio und Lindemann.

2) Und zwar, B. anthracis, B. prodigiosus, B. fluoresc. liquefac., B. Kiel., Sarcina aur., Staphylococcus pyogenes und Oidium (Cao, p. 662).

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von Herrn Prof. W. K. Lindemann im Juni bis Oktober 1912 unsere Versuche angestellt.

Versuch No. 1 wurde mit Larven von Sarcophaga carnaria und Lucilia Caesar, No. 8 mit Musca domestica und Lucilia Caesar, alle übrigen mit Sarcophaga (Cynomyia) mortuorum und Lucilia Caesar angestellt. Die Larven wurden in Glasgefäße, an dessen Boden eine Schicht von Erde getan war, gebracht. An der Oberfläche der Erdschicht befand sich etwas feingehacktes Fleisch, welches mit einer großen Menge 24-stündiger Bouillonkultur von B. typhi (derselben Nummern 3, 4, 9, 10 und 11), bzw. B. dysenteriae Shiga-Kruse (derselben No. 1, 2, 5, 6, 7 und 8) vermischt war; in den Versuchen No. 1, 3, 5, 6, 9 infizierte ich ganz junge Larven, wogegen die Versuche No. 2, 4, 7, 8, 10, 11 mit älteren Larven angestellt wurden. Die Nahrungsmenge wurde gewöhnlich im Laufe von 1—2 Tagen durch die Larven verzehrt; am 3. Tage transportierte ich die so angesteckten Larven in ein anderes Gefäß mit frischer Erde. In den Versuchen No. 5, 7, 9, 10 wurden die Larven sorgfältig in Sublimat (1 : 1000) gewaschen (1 Min.), um die Bakterien an der Oberfläche ihres Körpers abzutöten. Als die Fliegen sich aus den Puppen entwickelten, schob ich sterile Papierstreifen in das Gefäß hinein und untersuchte nach 4—12 Stunden den auf diesen Streifen abgelegten Kot auf seinen Gehalt an Typhus- und Dysenteriebacillen; gleichzeitig wurde eine Einsaat vom Darme der Fliegen gemacht. In den Versuchen No. 1, 3, 5, 8, 10, 11 isolierte ich einige Fliegen in einem Gefäße mit steriler Milch, die innerhalb 24 Stunden wie oben untersucht wurde. Zur Einsaat benutzte ich die Nährmedien von Conradi-Drigalski und Endo. Ich möchte hervorheben, daß ich in diesen Versuchen kein einziges Mal eine Kultur isoliert habe, die durch das spezifische Serum agglutinierte. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle I kurz zusammengestellt:

Tabelle I.

No.	Fliegenarten	Ansteckungs-material	An welchem Tage nach der Einimpfung der Larven entwickelt. sich die Fliegen	wurde untersucht: der Kot	der Darm	die Milch	Resultat
1	Sarcoph. car. u. Lucil. Caes.	B. dysenteriae	8	13 u. 15	—	18	negativ
2	Luc. Caesar u. Sarc. mort.	dgl.	14	15	—	—	
3	dgl.	B. typhi	9	13 u. 15	23	18	
4	„	dgl.	7	10	23	—	
5	„	B. dysenteriae	13	14	21	20	
6	„	dgl.	13	14	—	—	
7	„	„	14	15	—	—	
8	Musca domest. u. Luc. caes.	„	13	14	21	20	
9	Sarcoph. mort. u. Luc. caes.	B. typhi	14	15	—	—	
10	dgl.	dgl.	12	—	—	18	
11	„	„	12	13	21	20	

Es gelang mir also unter den oben angeführten Bedingungen kein einziges Mal, die Typhus- resp. Dysenteriebacillen im Kot oder im Darme der aus den infizierten Larven entwickelten Fliegen nachzuweisen; in keinem Falle vermochten die Fliegen auch, die ihnen gegebene Milch anzustecken. Meine Versuche können also zur Bestätigung der oben erwähnten epidemiologischen Hypothese von Galli-Valerio nicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dienen. Was nun die Frage anbetrifft, ob die erwachsenen Fliegen als Typhusverbreiter angesehen werden können, so kann dieselbe auf Grund der Untersuchungen von Celli, Manning[1]), Ficker, Bertarelli und anderer für sicher erklärt werden. Ficker zeigte, daß die Typhusbacillen auf den Füßchen, Flügeln und dem Köpfchen der Fliegen in der Regel 5 Tage, im Darme sogar 9 Tage am Leben bleiben können; in einem Falle züchtete Ficker selbst noch 23 Tage nach der Ansteckung die Typhusbacillen aus der Fliege.

Ueber die Frage von der Dysenterieverbreitung durch Fliegen existiert meines Wissens nur eine experimentelle Untersuchung von Auché. Die Versuche dieses Autors ergeben folgendes: Die Fliegen, welche unter eine Glasglocke, wo der Stuhlgang eines Dysenteriekranken, bzw. eine Reinkultur (Typ. Flexner) sich befand, hineingebracht wurden, können den Agar in Petri-Schalen unter derselben Glocke infizieren; in der Einsaat von ihren Füßchen sind die Dysenteriebacillen nachweisbar. Wie lange aber dieselben sich auf den Füßchen und Saugrüsselchen der Fliegen erhalten, ob sie am Leben bleiben, falls sie in den Darm der Fliege gelangen, und wie lange sie mit dem Kot der Insekten ausgeschieden werden, darüber gibt uns die Arbeit von Auché keinen Aufschluß. Deswegen habe ich meine Versuche in dieser Richtung fortgesetzt.

Die Versuche wurden folgendermaßen ausgeführt: 20—30 gemeine Stubenfliegen (Musca domestica) wurden in einem Glasgefäß, auf dessen Boden einige Stückchen Brot lagen, die mit einer 24-stündigen Bouillonkultur von Bac. dysenteriae Shiga-Kruse reichlich durchtränkt waren, eingesperrt. Am nächsten Tage wurden die Fliegen mittels einer speziellen Vorrichtung in ein reines Gefäß bzw. in ein frisches mit infiziertem Brot in den Fällen, wo ich die Zeit des Fütterns der Insekten mit dem infizierten Material verlängern wollte, übergeführt. Außerdem brachte ich meine Fliegen einmal täglich in ein reines Gefäß[2]) mit angefeuchtetem Brot. Die Fliegen waren im Versuch 18 nur ausnahmsweise 2 Tage in jedem Gefäß geblieben. Ich untersuchte daraufhin: 1) die Füßchen + Saugrüssel, 2) den Kot, der von den Fliegen an den sterilen Papierstreifen (innerhalb 4—6 Stunden) abgesetzt wurde, 3) den Fliegendarm, 4) die Oberfläche des Brotstückes, welches im Gefäße mit den infizierten Fliegen gelegen hatte. Zur Einsaat auf die Conradi-Drigalski- und Endo-Nährböden wurden der Darm resp. die Füßchen oder der Saugrüssel von je 5 Fliegen auf einmal verwendet, wobei ich mich einer Aufschwemmung der oben genannten Objekte in Bouillon bediente. Diese Aufschwemmung wurde im allgemeinen derart vorbereitet, daß die Füßchen und Saugrüssel, bzw. der Darm etc. in einer kleinen Menge von Bouillon mit dem Glasstab sorgfältig zerrieben wurden; einige Tropfen von der so erhaltenen trüben Flüssigkeit dienten zur Einsaat. Die reingezüchteten Dysenteriebacillen wurden als solche erst dann anerkannt, wenn sie durch ein spezifisches Immunserum in ziemlich starker Verdünnung agglutiniert wurden.

Ich möchte darauf aufmerksam machen, daß die Ausführung der Einsaat aus dem Darm der Fliegen allein mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft ist. Die Untersuchungsmethode, welcher sich Ficker bediente, bietet keine Garantie dar, daß nicht zur Einsaat aus dem Darme

---

1) Zit. nach Kutscher.

2) Es sei bemerkt, daß Ficker in gleichen Versuchen mit typhösen Fliegen sie 2—3 Tage lang in einem und demselben Gefäße ließ.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bakterien von der Oberfläche des Unterleibs der Fliege sich gesellen, worauf auch der Autor selbst aufmerksam gemacht hat. Deshalb suchte ich die Oberfläche des Fliegenkörpers irgendwie gut zu desinfizieren. Nachdem meine Versuche, mit den Lösungen von verschiedenen Antisepticis das Ziel zu erreichen, fehlgeschlagen waren, habe ich mit Formalindämpfen desinfiziert. Die durch Aetherdämpfe getöteten Fliegen (mit abgeschnittenen Flügeln und Beinchen) wurden 10—45 Minuten in einen kleinen Apparat mit Formalindämpfen getan. Die Einsaat erfolgte entweder von dem ganzen, vorher abgeschnittenen Unterleib der Fliege oder vom Darme, welcher nach der Methode von Flu abpräpariert wurde. Um mich zu überzeugen, daß die oben beschriebene Desinfektionsmethode genügend wirksam ist, um die an der Oberfläche des Fliegenkörpers anhaftenden Bakterien sicher abzutöten, habe ich eine Reihe von Kontrollversuchen mit verschiedenen Bakterienarten (Vers. No. 12: Bac. prodigiosus, Sarcina aurantiaca und citrina, Vers. No. 13: Bac. dysenteriae Shiga-Kruse) angestellt; die Dauer der Desinfektion betrug 3, 5, 10, 15, 20, 30 und 35 Minuten. Diese Kontrollversuche haben ergeben, daß schon eine 3 Minuten dauernde Einwirkung von Formalindämpfen genügt, um die Dysenteriebacillen an der Oberfläche der Fliege zu vernichten. Was nun die Bakterien im Innern des Darmes anbetrifft, so hat sich dabei herausgestellt, daß dieselben selbst nach 45 Minuten dauernder Desinfektion noch völlig lebendig bleiben können. Demnach hatte die Desinfektion in meinen Hauptversuchen folgende Zeitdauer: 45 Minuten in Versuch No. 15; 30 Minuten in Versuch No. 16 und 20; 10 Minuten in Versuch No. 19; dagegen blieb in Versuch No. 17 und 18 jede Desinfektion aus.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle II angeführt:

Tabelle II.

No.	Zeitdauer der Fütterung mit infiziertem Material	Tag der Untersuchung von:							
		Kot		Darm		Füßchen mit Saugrüssel		Brot	
		posit.	negat.	posit.	negat.	positiv	negativ	posit.	negat.
14	24 Stunden	2	7	—	—	2	7	—	—
15	48 „	3	—	1	2 u. 3	1	2 u. 3	—	—
16	72 „	3	5	—	3 u. 5	—	3 u. 5	—	3. u. 4
17	48 „	—	4	1	4	—	4	—	—
18	48 „	—	—	—	5	(3)	5	—	3
19	24 „	2	5	2	5	2	5	2	5
20	24 „	2	3	2	3	—	2 u. 3	2	3

Stellen wir nun die Ergebnisse der Literatur mit den allbekannten Tatsachen zusammen, daß die Fliegen sich zahlreich auf den Exkrementen des Menschen niederlassen (was durch Fehlen gewisser sanitärer Maßnahmen, speziell in bezug auf die Darmentleerungen infektionskranker Menschen, begünstigt wird), und daß sie sich mit Vorliebe in Küchen, Fleisch- und Milchhandlungen u. dgl. m. ansiedeln und die betreffenden Nahrungsmittel beschmutzen, so wird es leicht begreiflich, daß die Fliegen eine gewisse Rolle bei der Verbreitung der Darminfektionen spielen können.

Unsere Versuche zeigen auch, daß die Dysenteriebacillen nicht nur an den Füßchen und dem Saugrüssel, sondern auch im Darme der Fliegen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine gewisse Zeit sich am Leben erhalten können, um dann eventuell vom Darm ausgeschieden zu werden. Aus Tabelle II ist folgendes ersichtlich: Die Dysenteriebacillen sind an den Beinchen und Saugrüsseln der Fliegen am 2. Tage (in Versuch 18, wo die Fliegen in einem und demselben Gefäß 2 Tage gelassen wurden, selbst am 3. Tage), im Darm am 2. Tage, im Kot am 3. Tage noch nachzuweisen; die infizierten Fliegen vermochten selbst am 2. Tage, das Brot anzustecken. Die Zahl der Keime im Fliegenkot war am größten kurz nach dem Infizieren, verminderte sich allmählich, und schon am 4. Tage konnte ich in der Einsaat niemals Dysenteriebacillen mehr entdecken. Es sind wohl im Darme der Fliegen keine zur Vermehrung der betreffenden Bakterien besonders günstige Bedingungen vorhanden, so daß diese Insekten als eine beständige Quelle der Infektion kaum in Betracht kommen können.

Falls sie aber einen freien Zutritt zu infektiösen Exkrementen und gleichzeitig zu Nahrungsmitteln bekommen, so vermögen sie natürlich, dieselben infektiös zu machen. Das wird der Fall unter den antisanitären Bedingungen, welche z. B. im Kriege, während großer Manöver, in Dörfern usw. sich finden. In der Tat wissen wir bezüglich des Abdominaltyphus bestimmt, daß einige Epidemieen im Kriege [Footh[1]), Veeder, Poore[2]), Reed[3])], ebenso wie Hausepidemieen (Bertarelli), in direktem Zusammenhang mit der Verbreitung der Infektion durch Fliegen gebracht werden konnten.

Literatur.

Auché, Transport des bacilles dysentériques par les mouches. (Compt. Rend. Soc. de Biologie. T. 2. 1906. p. 450.)
Bertarelli, Verbreitung des Typhus durch die Fliegen. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910.)
Cao, Sul passagio dei germi a traverso le lavre di alcuni insetti. (Ann. d'Ig. sperim. Vol. 16. 1906. p. 645.)
Celli, Trasmissibilità dei germi patogeni mediante le dejezioni delle mosche. (Bull. d. Soc. Lancisiana degli osped. di Roma. 1888. Fasc. 1; nach Ref. im Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 4. 1888.)
Ficker, Typhus und Fliegen. (Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903.)
Flu, Studien über die im Darm der Stubenfliege etc. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 57. 1911.)
Galli-Valerio, L'état actuel de nos connaissances sur le rôle des mouches dans la dissémination des maladies parasitaires etc. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 54. 1910.)
Kutscher, Abdominaltyphus. (Handb. d. pathog. Mikroorg. von Kolle u. Wassermann. Erg.-Bd. I. 1907.)
Lindemann, Arthropoda als Verbreiter der Infektionskrankheiten. Kiew 1911. [Russ.]
Neufeld, Typhus. (Handb. d. pathog. Mikroorg. von Kolle u. Wassermann. Bd. 2. 1903.)
Sawtschenko, Die Beziehung der Fliegen zur Verbreitung der Cholera. (Centralbl. f. Bakt. etc. Bd. 12. 1892.)

1) Zit. nach Kutscher.
2) Zit. nach Neufeld.
3) Zit. nach Galli-Valerio.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Beitrag zur Chemie des Tuberkelbacillus.

[Aus dem k. k. staatlich-serotherapeutischen Institut (Vorstand: Hofrat Paltauf).]

Vorläufige Mitteilung.

Von Dr. **Ernst Löwenstein.**

Schon Robert Koch hatte versucht, die wirksame Substanz des Tuberkulins aus dem eingeengten Filtrat der Glyzerinbouillonkultur zu isolieren. Doch mußte dieser Versuch bei dem damaligen Stande der Chemie einerseits, des unsicheren Prüfungsmodus des Tuberkulins andererseits, scheitern. Später hat W. Kühne dieselbe Frage wieder aufgegriffen. Die größte Schwierigkeit war von jeher, die wirksame Substanz von den Bestandteilen der Glyzerinbouillon zu befreien. Kühne suchte diese Schwierigkeit dadurch zu umgehen, daß er einfacher zusammengesetzte Nährböden benutzte. Aber seine Versuche waren nach seinen eigenen Schlußfolgerungen nicht geeignet, die Frage zu entscheiden, ob die wirksame Substanz des Tuberkulins aus dem Peptonkörper der Glyzerinbouillon stammt, oder bloß an einem Peptonkörper haftet. Auch waren die Substanzen, die er für die Zusammensetzung des Nährbodens verwendet hatte, zu kompliziert, um eine chemische Untersuchung aussichtsreich zu gestalten.

Im Jahre 1894 haben nun Proskauer und Beck gezeigt, daß die Tuberkelbacillen imstande sind, ihren gesamten Stickstoffbedarf mit Asparagin als einziger Stickstoffquelle zu bestreiten.

Von dieser Beobachtung ausgehend, hatte Verfasser gemeinsam mit E. P. Pick versucht, die Stoffwechselprodukte, die auf diesem Nährboden durch Tuberkelbacillen gebildet werden, näher chemisch zu charakterisieren. Wir haben folgenden Nährboden für die Züchtung der Tuberkelbacillen verwendet:

6 g Asparagin,
6 g milchsaures Ammon,
3 g neutrales Natriumphosphat,
6 g Kochsalz,
40 g Glyzerin.

Später konnte auch das milchsaure Ammon weggelassen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich dahin zusammenfassen, daß es gelingt, auf eiweißfreien Nährböden ein gut wirksames Tuberkulin zu erhalten, das als echtes Stoffwechselprodukt der Tuberkelbacillen aufzufassen ist; es ist ein hitzebeständiger, dialysabler, alkoholunlöslicher Körper, der keine Biuretreaktion gibt, durch Gerbsäure, Jodquecksilberkalium und Quecksilbersulfat in saurer Lösung fällbar und durch Pepsinsalzsäure und Trypsinsoda zerlegbar ist.

Später hat Georg Lockemann aus dem Institut für Infektionskrankheiten sich mit derselben Frage beschäftigt; allerdings war die Zusammensetzung seines Nährbodens ein wenig komplizierter.

Seine Nährstofflösung hatte folgende prozentuale Zusammensetzung:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Monokaliumphosphat	0,50	Proz.
Magnesiumsulfat	0,06	„
Magnesiumcitrat	0,25	„
Asparagin	0,50	„
Glyzerin	2,00	„
Soda	ca. 0,25	„

Die von Lockemann erhaltenen Resultate differieren in einigen Punkten mit den von Löwenstein und Pick. Im Gegensatz zu Lockemanns Befunden waren bei uns die Eiweißreaktionen (Reaktionen mit Ammonsulfat, Kaliumferrocyanid und Millons Reagens) sowie die Kochproben negativ aus.

„Vielleicht sind diese Abweichungen darauf zurückzuführen, daß die genannten Autoren eine andere Nährbodenlösung benutzten. Es ist wohl überhaupt anzunehmen, daß die Art der Zusammensetzung und die synthetische Stufe der Tuberkelstoffwechselprodukte, wie auch Löwenstein und Pick vermuten, bis zu einem gewissen Grade auch von der Art des Nährbodens abhängig sind" (zit. nach Lockemann).

Um nun auch in diesen Punkten eine einheitliche Auffassung zu ermöglichen, habe ich mich bemüht, noch einfachere Nährmedien ausfindig zu machen. Daß dieser Versuch nicht so aussichtslos war, wie es nach den heutigen Anschauungen zu erwarten gewesen wäre, beweist ein allerdings vereinzelt gebliebener Versuch von Proskauer und Beck. In diesem Versuch hatte die Nährflüssigkeit folgende Zusammensetzung:

Ammoniumkarbonat (käufliches)	0,35	Proz.
primäres Kaliumphosphat	0,15	„
Magnesiumsulfat	0,25	„
Glyzerin	1,5	„

Nach 2 Monaten war die ganze Oberfläche der Kulturflüssigkeit von einer dünnen Haut überwachsen. In einer Fußnote beschrieben die Autoren auch die Tuberkulinwirkung dieser Flüssigkeit: Ein vor 4 Wochen tuberkulös gemachtes Meerschweinchen reagierte auf Injektion von 0,1 ccm mit Temperatur von 38,4° auf 39,9° C.

Ich habe nun zuerst dieses Verfahren nachgeprüft und in der Tat bestätigen können, daß das auf diesem Nährboden gewonnene Tuberkulin alle Charakteristika des Tuberkulins zeigt, die wir bisher als spezifische angesehen haben. Ueber die chemische Natur dieses Tuberkulins werde ich an anderer Stelle in ausführlicher Weise berichten.

Meine Versuche gingen nun weiter darauf aus, festzustellen, welche Bestandteile der bisher üblichen Nährböden für das Wachstum der Tuberkelbacillen unbedingt notwendig sind.

Während Proskauer und Beck, Lockemann stets ihren Nährböden Schwefel (meistens in Form von Magnesiumsulfat) zugesetzt haben, ergaben schon meine Versuche mit E. P. Pick, daß sich die Tuberkelbacillen auch ohne Schwefel und Magnesia außerordentlich üppig und unter reichlicher Entwickelung spezifischer Substanzen entwickeln können.

Die nächsten Versuche zielten darauf ab, die Rolle des Kaliums und Natriums für das Wachstum der Tuberkelbacillen aufzuklären. Zu dem Zwecke wurde Stickstoff in Form von Ammoniumphosphat verwendet, so daß schließlich der Nährboden nur aus folgenden Bestandteilen zusammengesetzt war:

Ammoniumphosphat	6	Prom.
Glyzerin	4	Proz.
Aq. dest.	1000	

Die Kontrollproben enthielten außer diesem Zusatz noch 4 Prom. Natriumchlorid bzw. Kaliumchlorid oder Kalisulfat.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ergab sich dabei, daß in den Kolben, in denen Ammoniumphosphat allein vorhanden war, das Wachstum am schnellsten vorgeschritten war. Die Kolben, in denen neben dem Ammoniumphosphat noch Natriumchlorid enthalten war, zeigten ein schwächeres Wachstum; immerhin war es stärker als in den Kolben, in denen neben dem Ammoniumphosphat noch Kaliumchlorid vorhanden war; nach $2^1/_2$ Monate langem Wachstum verschwanden aber diese Unterschiede völlig.

Aus diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß zum Wachstum der Tuberkelbacillen weder ein Zusatz von Kalium, Natrium, Chlor oder Schwefel zum Nährboden notwendig ist.

Gleichzeitig erhebt sich nun die Frage, ob auf diesem Nährboden auch ein wirksames Tuberkulin gebildet wird.

Trotzdem das Wachstum auf diesem Nährboden kein so üppiges ist wie auf einer Glyzerinbouillon, so ist doch in der 3. Generation bereits nach 8 Wochen die Oberfläche dieser Nährflüssigkeit von einer dünnen Haut überzogen.

Dabei nimmt die an sich wasserklare farblose Flüssigkeit ebenso wie der Asparaginnährboden einen gelblichen Stich an. Prüft man nun das klare, durch ein Reichel-Filter von den Bacillen befreite Kulturmedium durch intrakutane Injektion auf seinen Gehalt an spezifische Tuberkulinsubstanzen, so erweist sich dasselbe genau so wirksam, wie das Asparagintuberkulin.

Auf diesen so einfach zusammengesetzten Nährboden muß also das Tuberkulin synthetisch aufgebaut werden.

Ich behalte mir vor, die auf diesen einfachen eiweiß- und schwefelfreien Nährböden gebildeten Substanzen und Stoffwechselprodukte chemisch näher zu charakterisieren.

Nachdruck verboten.

An epidemic of throat infection with glandular enlargement.

By **Frank van der Bogert,** M. D., Schenectady, N. Y.

The interest aroused by the epidemic of septic sore throat occurring in Massachusetts during 1911, and the recent apparently simular epidemic now prevalent in Baltimore, leads me to report a number of apparently simular cases which have occured in Schenectady during the past winter.

Sixty-two cases have been investigated, several of them occurring in my own practice. This number, however, gives no idea of the actual number of cases existing in the city, since I was unable to obtain complete reports from many of which I had knowledge, and a large number of the physicians were not communicated with. Furthermore, many cases have occurred since the investigation was made.

Twenty-six of the patients were between one and five years of age, 13 unter one year, and only 6 of the series were over fifteen.

Three of the cases should probably be eliminated from the series, 1 being an affection of the inguinal glands, and 2 others apparent ordinary quinsy.

The condition of the throat was noted as congested, sore, inflamed or red in 33, tonsils enlarged in 12, membrane or streaking in 4, folli-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

cular tonsillitis in 5, severe tonsillitis in 1, and simply as tonsillitis in 2. The throat was negative in 10, and its condition noted in 8.

The glands enlarged were cervical in 28, submaxillary in 18, submastoid in 10, those of the parotid region in 9, and sublingual in 1, and in 1 the gland was not noted. Eight were specified as anterior cervical, 4 as posterior cervical, and 2 as left cervical.

As to the complications and sequellae, there were none noted in 30 of the cases. Five of the glands suppurated, 1 patient, an adult, showed erysipelas of the face, 2 had headache, and 4 others developed otitis. There was pain in the joints or rheumatism in 3; 4 developed nephritis, 1 pneumonia, and 4 were complicated by bronchitis; in 5 there was no report as to complications.

The most interesting question, in view of the larger epidemics, was the source of the milk supply. One baby was on the breast, 1 patient on certified milk, and the remaining 60 were supplied by 34 different distributors. The milk supply of 8 of the cases was not determined, which means that 52 were supplied by 34 distributors. An effort was made to trace their supply to the producer, but this was unsatisfactory. It was possible, however, to trace the supply at least part way in the cases of 13 of the distributors, and only in one or two instances was it found that any two men were supplied by a single producer or middleman. This, together with the fact that the disease was so widely distributed over the city, at least 1 case occurring in each of the thirteen wards, and not more than 8 in any one ward, leads to the belief that the milk supply may be disregarded as a causative factor.

A search of the records of the Board of Health from October 1, 1911, to February 1, 1912, the period covered by this report, shows that no deaths can be attributed to the disease.

Nachdruck verboten.

Kapselbildung bei den Bakterien der Septicaemia haemorrhagica.

[Aus dem bakteriologischen Institut der Universität Budapest (Direktor: Prof. Dr. H. Preisz).]

Von Dr. **Ludwig Gózony,** Assistenten.

Mit 3 Figuren.

Im folgenden möchte ich über eine ziemlich beständige und charakteristische Eigenschaft der sich bipolar färbenden Bakterien der Septicaemia haemorrhagica berichten, nämlich über die Kapselbildung derselben.

Preisz berichtet zwar schon im Jahre 1897, daß der Bacillus suisepticus „eine Hülle (sei es Schleimhülle oder Plasmarinde) besitzt, die durch wässerige Farblösungen nicht gefärbt wird, wohl aber durch die Geißelfärbungsmethode. Auf die Gegenwart einer die Bacillen umgebenden, oder intercellulären Substanz weist ja auch die schleimige Konsistenz der Kulturen hin. Uebrigens kann eine Hülle dieses Bacillus nicht selten auch im Blute von Versuchstieren beobachtet werden".

Diese Beobachtung von Preisz scheint jedoch in Vergessenheit geraten zu sein, oder sie wurde nicht allgemein akzeptiert, denn während

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die erste Ausgabe des Kolle-Wassermannschen Handbuches bei der Beschreibung des Bacillus suisepticus die Preiszsche Beobachtung erwähnt, schreibt Hutyra in der neuen Ausgabe dieses Handbuches folgendes: „Bisher ist es aber nicht gelungen, bei den bipolären Bakterien überhaupt eine Kapsel mit Sicherheit nachzuweisen."

Die beiliegenden Mikrophotogramme mögen als Belege dafür dienen, daß die Kapseln des Bacillus suisepticus kein Kunstprodukt vorstellen und daß auch die anderen zu dieser Gruppe gehörenden Bakterien sowohl in frischen Kulturen, wie auch im infizierten Organismus von einer deutlichen Schleimhülle umgeben sind.

Die Ursache der Unkenntnis dieser Tatsache liegt wohl darin, daß die Kapseln dieser Bakterien sich weder mit den gewöhnlichen Bakterienfärbemethoden, noch mit den üblichen Kapselfärbemethoden darstellen lassen. Mit der Löfflerschen Geißelfärbemethode gelingt es zwar, die Kapseln sichtbar zu machen, die Kompliziertheit des Verfahrens könnte aber leicht den Verdacht auf Kunstprodukte aufkommen lassen. In dem Tuscheverfahren besitzen wir jedoch eine Methode, mit welcher man die Kapseln dieser Mikroorganismen in ihrem natürlichen Zustande (ohne jedes Färbeverfahren) leicht veranschaulichen kann und dabei eine Gefahr der Entstehung von Kunstprodukten nicht zu befürchten braucht. Zu diesem Zwecke wird auf einen Objektträger ein kleiner Tropfen Tusche (Tuschtinte) gebracht, in diesen das Bakterien enthaltende Versuchsmaterial gemischt, sodann darauf ein Deckglas gelegt, welch letzteres mit mehrfach gefaltetem Löschpapier sanft niedergedrückt wird. Infolge des Druckes verdrängen die zwischen Deckglas und Objektträger befindlichen Kapselbakterien vollkommen die Tusche von ihrer Stelle und bei enger Irisblende erscheinen auf tiefschwarzem Hintergrunde die intensiver lichtbrechenden Bakterienleiber von einer Kapsel umgeben.

Mit dieser Methode konnte ich zuerst beim Bacillus avisepticus eine Kapsel nachweisen, was bisher meines Wissens noch nicht gelungen war. Dieser Bacillus wächst auf entsprechendem Nähragar in tropfenähnlichen weißlichen, durchscheinenden, oft herab- und zusammenfließenden Kolonieen, die sich nur nach dem zweiten oder dritten Tage als fadenziehend erweisen. In Tusche untersucht, umgibt den Bakterienleib eine Kapsel, deren Breite fast das Doppelte des Bacillenleibes erreicht (s. Fig. 1).

In infizierten Tauben bilden die Bacillen sowohl an der Infektionsstelle als auch im Herzblute (Fig. 2) reichliche Kapseln. Ebenso zeigte sich eine reichliche Kapselbildung im Blute und an der Infektionsstelle infizierter Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen und weißer Ratten. Im Blutserum der nach Infektion verendeten Ratten und Meerschweinchen und im pericardialen Exsudat

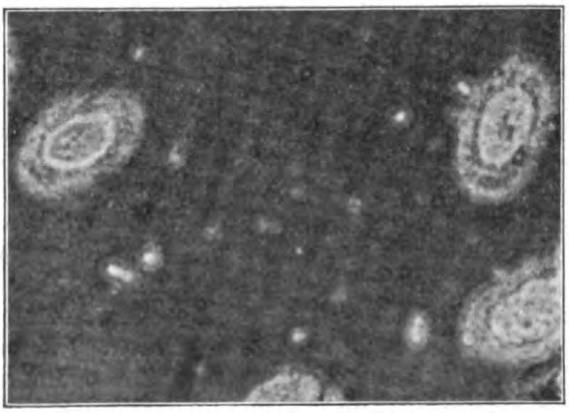


Fig. 1. Bac. avisepticus aus einer 24-stündigen Agarkultur (in Tusche untersucht).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

des Kaninchens war mit verdünnter Essigsäure eine auf Mucin (Kapselstoff) charakteristische Trübung nachweisbar.

Aehnlich den beschriebenen Stämmen verhielten sich auch zwei andere Stämme des Bac. avisepticus. In Anbetracht der von Preisz gefundenen Tatsache, wonach der bei höherer Temperatur fortgezüchtete Milzbrandbacillus sein Kapselbildungsvermögen und damit gleichzeitig auch seine Virulenz allmählich verliert, versuchte auch ich, den Bac. avisepticus bei 44,5° C abzuschwächen; er verlor jedoch auch in der 100. Generation (jeden 2. Tag überimpft) seine Kapselbildungsfähigkeit nicht, und ebenso bewahrte er stets seine Virulenz.

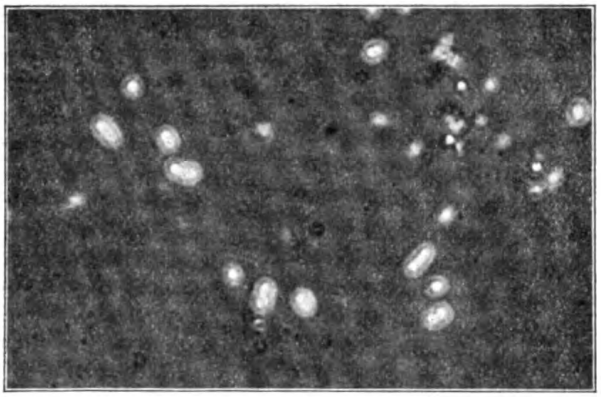


Fig. 2. Bac. avisepticus im Herzblute einer infizierten Taube (in Tusche untersucht).

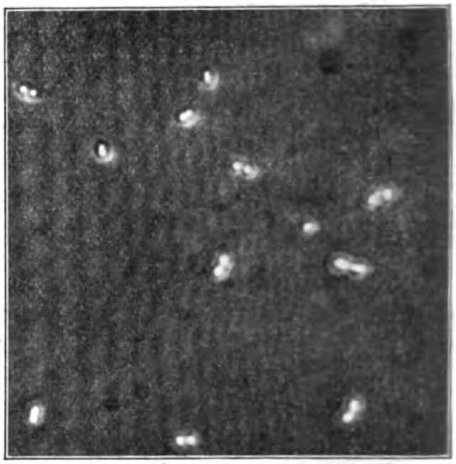


Fig. 3. Bac. suisepticus aus einer 24-stündigen Agarkultur (in Tusche untersucht).

Dem Bac. avisepticus vollkommen ähnlich verhielt sich auch Bac. cuniculicida, den ich aus einem Kaninchen gezüchtet hatte, welches gelegentlich einer Instituts-Epizootie verendete. Diese Kultur bestand ebenso aus ab- und zusammenfließenden Kolonieen, welche sich jedoch schon am ersten Tage als fadenziehend erwiesen. Bei der Untersuchung in Tusche konnte man um die Bacillenleiber breite Kapseln beobachten und im Blute der verendeten Kaninchen waren nur bekapselte Bacillen sichtbar, an welchen bei enger Irisblende die Bipolarität auch ohne Färbung wahrnehmbar war. Von den zwei untersuchten Stämmen des Bac. suisepticus wuchs der eine auf Nähragar ganz übereinstimmend mit den zuvor erwähnten, und erwies sich in Tusche aus Kapselbakterien bestehend. Die zweite Kultur, welche aus dem Institut für Seuchenlehre der Budapester Tierärztlichen Hochschule stammte, zeigte ein kümmerliches Wachstum; die Kolonieen waren fast glanzlos, irisierend, aber trotzdem fadenziehend. In Tusche war etwa die Hälfte der Bacillen mit reichlichen Kapseln umgeben, die übrigen hatten jedoch überhaupt keine oder höchstens sehr dünne Kapseln. Dieser letztere Stamm tötete eine Maus in 96 Stunden; im Blute des Tieres fanden sich reichlich Kapselbacillen. In der aus diesem Blute gezüchteten Kultur waren die Kolonieen tropfenähnlich herab- und zusammenfließend. Gleichfalls sehr reich an Kapselbakterien waren die vom genannten Institute der Budapester Tierärztlichen Hochschule erhaltenen Kulturen des Bac. canisepticus, sowie auch eine untersuchte Kultur des Bac. mustelae septicus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Obwohl meine Untersuchungen sich nicht auf alle bisher bekannten Vertreter der Gruppe des Bac. bipolaris septicus erstreckten, läßt sich doch nach den mitgeteilten Beobachtungen mit Recht behaupten, daß die Kapselbildung bei der Bakteriengruppe der Septicaemia haemorrhagica ebenso beständig und charakteristisch ist wie die bipolare Färbung, und daß auch diese Eigenschaft differential-diagnostisch Verwertung finden dürfte.

Nachdruck verboten.

Erhaltung der Virulenz des Bacillus Danysz auf Agarkulturen.

[Aus dem landwirtschaftl.-bakteriologischen Laboratorium des Ackerbauministeriums in St. Petersburg (Direktor: M. G. Tartakowsky).]

Von **S. S. Mereshkowsky.**

Nach den Untersuchungen von Danysz[1]) bleibt die Virulenz des von ihm im Jahre 1900 zur Vernichtung der Ratten vorgeschlagenen Bacillus in Agarkulturen nicht länger als 2—3 Monate erhalten. Da das landwirtschaftlich-bakteriologische Laboratorium ebenfalls in Agar gesätes Aussaatmaterial zur Bereitung von Massenkulturen dieses Bacillus versendet[2]), schien es mir von Interesse zu sein, die Frage aufzuklären, ob nicht auch seine Virulenz in dem Zustande, wie er vom Laboratorium versandt wird, ebenso rascher Abschwächung ausgesetzt sei.

Zur Lösung dieser Frage besäte ich aus der 134. Generation einer in 10-proz. Hühnereiweißdekokt erwachsenen Kultur des Bacillus Danysz etliche Reagensgläschen mit schwach alkalischem Agar, welcher außer 2 Proz. Agar aus: 1 Proz. Extr. carnis Liebig, 1 Proz. Pepton sicc. Witte, 0,5 Proz. Kochsalz bestand.

Da aber, wie meine Untersuchungen gezeigt haben, Bouillon unter gewissen Umständen eine Virulenzverminderung des Bacillus Danysz hervorrufen kann[3]), besäte ich außer den erwähnten Reagensgläschen noch einige andere mit aus 10-proz. Hühnereiweißdekokt zubereiteten Agar[4]).

Die einen sowie die anderen Reagensgläschen stellte ich sofort nach der Aussaat in den Brutschrank bei 38° C. Nach 24 Stunden bedeckte ich sie mit Gummikappen und brachte sie zur Aufbewahrung bei Zimmertemperatur in einen Dunkelschrank.

---

1) Danysz, J., Pathogene Mikroben als Vertilgungsmittel gegen schädliche Tiere. (Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch. von R. Kraus u. C. Levaditi. Ergänzgsbd. I. 1911. p. 635.)

2) Mereshkowsky, S. S., Ueber das im landwirtschaftlich-bakteriologischen Laboratorium des Ackerbauministeriums in St. Petersburg angewandte Verfahren zur Herstellung von Aussaatmaterial für Massenkulturen des Bacillus Danysz. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 65. 1912. p. 400.)

3) Mereshkowsky, S. S., Die Beeinflussung der Virulenz des Bac. Danysz durch fortlaufende Ueberimpfungen in Bouillon. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. p. 64.)

4) Mereshkowsky, S. S., Ein neuer Nährboden, auf dem der Bacillus Danysz selbst nach langdauernden, fortlaufenden Ueberimpfungen seine Virulenz nicht verliert. (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 65. 1912. p. 393.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die am 544. Tage ihrer Aufbewahrung bei Zimmertemperatur vorgenommene Prüfung dieser Reagensgläschen ergab, daß der in ihnen enthaltene Agar merklich ausgetrocknet war. Aus Furcht vor der schädlichen Wirkung einer weiteren Konzentrationszunahme des Nährmediums infolge des Austrocknens auf die Lebensfähigkeit des Bacillus wählte ich an demselben Tage 2 Reagensgläschen, und zwar ein mit auf Bouillon bereitetem Agar und ein anderes mit auf 10-proz. Eiweißdekokt hergestelltem Agar, in welchen der Agarinhalt auf die Hälfte reduziert war, und machte aus ihnen Abimpfungen in 2 Kölbchen mit schwach alkalischer Bouillon. Die Kölbchen brachte ich sofort nach der Aussaat in den Brutschrank bei 38° C.

Nach 24 Stunden machte ich aus den in den Kölbchen erwachsenen Kulturen zuerst Kontrollaussaaten auf Endo-Agar, Conradi-Drigalski-Agar und schräge Gelatine, und fütterte diese Kulturen mit Roggenmehl vermengt, zu 10 ccm grauen Ratten (Mus decumanus), von denen, wie gewöhnlich, je eine in einen Käfig untergebracht war.

In den aus den Kölbchen auf Endo-Agar, Conradi-Drigalski-Agar und schräger Gelatine gemachten Kontrollaussaaten entwickelte

Tabelle No. 1.

Resultate, die bei der Infektion grauer Ratten (Mus decumanus) durch Abimpfung aus einem Reagensgläschen mit Bouillonagar erhalten wurden.

No. der Ratte	Nach wieviel Tagen nach der Infektion fiel die Ratte?	Die Peyerschen Plaques waren vergrößert oder nicht	Neben den Danyszschen Bacillen fremdartige Bacillen gefunden (+) oder nicht (0) in:		
			der Leber	der Milz	dem Herzblut
1.	9	vergr.	0	0	0
2.	41	„	+	+	St.
3.	10	„	0	0	0
4.	10	„	0	0	0
5.	14	„	0	0	0
6.	5	„	0	0	St.
7.	13	„	+	+	0
8.	31	„	0	0	St.
9.	13	„	0	0	0
10.	3	nicht	+	+	St.

Tabelle No. 2.

Resultate, die bei der Infektion grauer Ratten (Mus decumanus) durch Abimpfung aus einem Reagensgläschen mit 10-proz. Hühnereiweißdekokt zubereitetem Agar erhalten wurden.

No. der Ratte	Nach wieviel Tagen nach der Infektion fiel die Ratte?	Die Peyerschen Plaques waren vergrößert oder nicht	Neben den Danyszschen Bacillen fremdartige Bakterien gefunden (+) oder nicht (0) in:		
			der Leber	der Milz	dem Herzblut
1.	6	vergr.	+	+	0
2.	5	„	0	0	0
3.	4	nicht	0	0	0
4.	9	vergr.	0	0	0
5.	12	„	+	+	0
6.	9	„	0	0	0
7.	8	„	+	+	0
8.	6	„	0	0	0
9.	9	„	0	0	0
10.	8	„	+	+	0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich eine Reinkultur eines Bacillus, der dem Charakter seines Wachstums auf den genannten Nährmedien nach sich in keiner Weise vom Bacillus Danysz unterschied.

Die bei der Infektion der Ratten mit den in den Kölbchen gewachsenen Kulturen von mir erhaltenen Resultate sind in den Tabellen No. 1 und No. 2 dargestellt.

Wenn wir diese Ergebnisse mit denjenigen vergleichen, die ich gelegentlich bei der Infektion grauer Ratten mit durchaus virulenten Rassen des Bacillus Danysz beobachtet habe[1]), so sehen wir ihre vollständige Aehnlichkeit.

Man ist folglich gezwungen, zu schließen, daß sogar nach $1^1/_2$-jähriger Aufbewahrung der Agarkulturen bei Zimmertemperatur ihre Virulenz sowohl bei denjenigen, die auf mit Bouillon hergestelltem Agar, wie auch bei denjenigen, welche aus mit 10-proz. Hühnereiweißdekokt bereitetem Agar gewachsen waren, keiner merklichen Aenderung ausgesetzt ist.

Es besteht somit ein schroffer Widerspruch zwischen den von mir und den von Danysz erhaltenen Resultaten. Dieser Widerspruch ist aber nur ein scheinbarer und wird dadurch bedingt, daß der von Danysz aus Pferdefleischdekokt zubereitete Agar unter dem Einfluß der Lebenstätigkeit seines Bacillus saure Reaktion bekommt. Eine saure Reaktion des Nährbodens hat aber, wie auch ich zu konstatieren Gelegenheit hatte, eine sehr energische Wirkung auf den genannten Bacillus und ruft rasches Aufhören seiner Lebenstätigkeit hervor.

Schlußfolgerung.

Die Virulenz der Agarkulturen des Bacillus Danysz kann bei gewisser Zusammensetzung dieses Mediums im Laufe von wenigstens $1^1/_2$ Jahren erhalten bleiben.

Nachdruck verboten.

Beobachtungen über Haemoproteus.

Von Prof. **Adelchi Negri**, Pavia.

Mit 1 Tafel.

Dem Studium der Protozoen der Gattung Haemoproteus (Halteridium) wurde durch die hochinteressanten Befunde, welche bei diesen Mikroorganismen beschrieben wurden, und durch die verschiedenen Hypothesen, welche bezüglich ihres Evolutionszyklus aufgestellt wurden, besondere Wichtigkeit verliehen.

Auf diese Wesen wurde besonders durch die Schlußfolgerungen Schaudinns (1906) die Aufmerksamkeit gelenkt.

Bekanntlich hat Schaudinn aus seinen Untersuchungen des Blutes der Athene noctua R. die Ueberzeugung gewonnen, daß die Trypanosomenformen und die Halteridium-Formen — die man in diesem Tiere, neben anderen Protozoen, so oft vergesellschaftet findet — nicht verschiedenen Arten angehören, sondern differente Stadien des Evolutionszyklus eines Trypanosoma darstellen.

1) Mereshkowsky, S. S., Die Wirkung der 186.—515. in 10-proz. Hühnereiweißdekokt erwachsenen Generationen des Bacillus Danysz auf graue Ratten (Mus decumanus). (Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. I. Orig. Bd. 65. 1912. p. 482.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nach Schaudinns Angaben lebt das Trypanosoma noctuae nicht immer im Blutplasma, sondern auch während gewisser Stadien als Parasit der roten Blutkörperchen. Die freien Stadien, welche die Trypanosomenform aufweisen, und die endoglobulären Stadien (Halteridium-Form) wechseln mehrmals miteinander ab, bis der Parasit in der roten Blutzelle seine völlige Entwicklung (als Halteridium) erreicht. Nun verläßt er als ein Trypanosoma wieder die Blutzelle und vermehrt sich durch sukzessive Teilungen, wodurch neue Trypanosomen entstehen, welche einen neuen geschlechtslosen Zyklus beginnen.

Nach einer Reihe von asexuellen Generationen treten im Kreislaufe die durch besondere Charaktere gekennzeichneten geschlechtlichen Individuen, die Gametocyten, auf. Die Befruchtung erfolgt nicht im Blute der Athene noctua, sondern im Mitteldarm von Culex, welche das Blut jener saugen. Auch in diesem Wirt beschrieb Schaudinn einen komplexen Zyklus, welcher die Mücken in die Lage setzt, beim Stechen die Infektion zu übertragen.

Sehr verschieden von demjenigen des Haemoproteus noctuae soll sich der Zyklus des Haemoproteus columbae Celli u. Sanf., eines Parasiten der Columba livia L. abspielen.

Die Beschreibung dieses Zyklus verdanken wir Aragao de Beaurepaire (1908).

Nach den Angaben dieses Autors, der seine Untersuchungen in Brasilien ausführte, soll auch die Halteridium-Infektion der Columba livia durch ein blutsaugendes Insekt, und zwar nicht durch Culex, sondern durch eine Lynchia-Art übertragen werden.

Die Parasiten dringen, nachdem sie infolge eines Stiches der Lynchia den Blutkreislauf der Taube erreicht haben, in die in den Kapillaren der Lunge vorhandenen Leukocyten ein, und in diesen Organen spielt sich ihr monogamischer Zyklus ab.

Der ursprünglich aus einer kleinen Protoplasmamasse mit einem einzigen Chromatinhäufchen bestehende Parasit, der allmählich größer wird, teilt sich im Leukocyten, in 12—15 und selbst noch mehr Körperchen, die ebenfalls aus Protoplasma und Chromatin zusammengesetzt sind.

Jedes dieser Körperchen wächst rasch heran, während eine intensive Vermehrung des Chromatins erfolgt, welches sich in Blöckchen in den einzelnen Protoplasmamassen anordnet, in deren Umgebung eine Membran zum Vorschein kommt. Es entsteht somit eine verschieden große Anzahl von Cysten, die im Innern des stark hypertrophischen Leukocyten zu einem einzigen Haufen dicht aneinandergedrängt sind. Die Cysten nehmen fortschreitend an Volumen zu, das Chromatin teilt sich in Blöckchen, in eine zunehmende Anzahl von Körnchen; rings um die einzelnen Körnchen kommt allmählich eine kleine Protoplasmaportion zum Vorschein, bis der Parasit, nachdem er seine völlige Entwicklung erreicht hat, was 25—26 Tage nach der Infektion der Fall ist, platzt und dann eine Unzahl von Merozoiten heraustritt, welche in die roten Blutkörperchen eintreten. Die Merozoiten entwickeln sich in den roten Blutzellen zu den bekannten Formen von Halteridium, die nichts anderes als Gameten sind, welche dazu bestimmt sind, in der Lynchia eine geschlechtliche Generation zu bilden und in diesem Insekt Individuen zu erzeugen, welche neue Infektionen herbeiführen.

Bei der engen Verwandtschaft, welche zwischen den beiden Haemoproteus, dem H. noctuae und dem H. columbae, besteht, ist es,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie bereits Doflein bemerkte, und zwar meines Erachtens mit Recht, schwerlich denkbar, daß ihr Zyklus sich in so verschiedener Weise abspielt.

Ich hielt es infolgedessen für zweckmäßig, eine Reihe von Untersuchungen über diesen Gegenstand auszuführen.

Bevor ich meine Aufmerksamkeit auf andere Vögel aus der großen Reihe von Arten, die Halteridien bewirten können, wendete, hielt ich es für notwendig, den Zyklus der beiden Haemoproteus (H. noctuae und H. columbae), dessen Studium die zwei erwähnten Autoren zu so verschiedenen Schlußfolgerungen führte, nachzuprüfen.

Ich will mich vorläufig darauf beschränken, über den Parasiten der Taube zu berichten, den ich besser untersuchen konnte.

Die von mir untersuchten Tauben stammten aus der Campania romana; in Pavia konnte ich, trotzdem ich zahlreiche Untersuchungen ausführte, keine infizierten Tauben finden.

Bei einer ziemlichen Anzahl dieser römischen Tauben, in deren peripherem Blut alle bekannten intraglobulären Formen des Halteridiums nachweisbar waren, fand ich in der Lunge, und zwar zuweilen in den Leukocyten deutlich sichtbar, besondere parasitäre Gebilde, welche ohne Zweifel auf verschiedene Stadien des Entwicklungszyklus eines Protozoon zurückzuführen waren.

Diese parasitären Formen kann man ohne weiteres mit den von Aragao beschriebenen und abgebildeten identifizieren.

Ich werde später eingehend über die genauere Struktur der verschiedenen Stadien des Parasiten berichten, dessen durchaus nicht leichte Untersuchung mir bereits gestattete, recht interessante Details, besonders bezüglich des Verhaltens des Chromatins, nachzuweisen; ebenso werde ich bei einer späteren Gelegenheit den Zyklus, so wie er aus meinen Präparaten hervorgeht, ausführlich beschreiben. Einige Stadien, besonders Frühstadien, verlaufen vielleicht in einer von der beschriebenen etwas verschiedenen Weise; meine Beobachtungen über diese Frühstadien sind, infolge von Mangel an geeignetem Material, noch unvollständig.

Wie dem auch sei, wenn Unterschiede bestehen, so beziehen sich dieselben nur auf einige Stadien, und zwar auf die ersten, die man in den Leukocyten beobachtet; die verschiedene Deutung kann übrigens auch mit der angewandten Technik zusammenhängen.

Der intrapulmonale Zyklus des Protozoon entspricht im wesentlichen demjenigen, den Aragao beschrieben hat.

Daß die betreffenden Formen auf das H. columbae zurückzuführen sind, scheint mir durch die sorgfältigen Versuche des brasilianischen Autors über die Uebertragung der Infektion durch die Lynchiae unzweifelhaft bewiesen zu sein. Es wäre ein Wunsch von mir gewesen, diese Versuche zu wiederholen; es bewirtete aber keine der Tauben, die mir geliefert wurden, die betreffenden Insekten. Andererseits ist die Aehnlichkeit zwischen den Merozoiten, die aus den reifen Parasiten frei werden und den ganz jungen Halteridien, die man, und zwar zuweilen in demselben Präparate, in den roten Blutkörperchen antrifft, so groß, daß man allein auf Grund der morphologischen Kriterien fast bestimmt behaupten kann, daß der Zyklus des H. columbae sich tatsächlich in der von Aragao beschriebenen Weise abspielt.

Ich beschränke mich vorläufig auf die einfache Hervorhebung dieses Befundes, ohne demselben einen allgemeinen Wert zuschreiben zu wollen, obwohl seine Bedeutung wohl niemandem entgehen kann.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich möchte hier jedoch bemerken, daß ich bei den von mir untersuchten Tauben nie einen Uebergang von der Halteridium-Form zur Trypanosomenform beobachten konnte, obwohl ich in dieser Beziehung in der günstigsten Lage war. Ich habe außerdem nie Trypanosomen gefunden, ebenso wie es mir bei zahlreichen Kulturversuchen, selbst unter Anwendung von an Halteridien reichstem Blute, nie gelungen ist, die Entwicklung von gegeißelten Formen zu erzielen.

Pavia, 16. Nov. 1911.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1—4. Parasiten aus Ausstrichpräparaten der Lunge (Columba livia). — Färbung nach Romanowsky-Giemsa. Vergr. 1500×.

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über Streptolysin.

[Aus dem dänischen Staats-Seruminstitut zu Kopenhagen.]

Von Dr. **O. von Hellens,**
Dozenten der Hygiene an der Universität Helsingfors.

Mit 12 Kurven im Text.

Die Eigenschaft der Streptokokken, in Uebereinstimmung mit manchen anderen Bakterien, bei Züchtung in verschiedenen Nährböden Hämolysin zu bilden, wurde im Jahre 1901 von Besredka konstatiert und ist seitdem von mehreren Forschern studiert worden. Da indessen die hierbei gemachten Beobachtungen in vielerlei Hinsicht recht erheblich voneinander abweichen, und diese Frage somit eines fortgesetzten Studiums bedürftig erschien, so habe ich, auf Anregung des Direktors des dänischen Staats-Seruminstituts, Herrn Dr. Th. Madsen, eine Reihe von Untersuchungen vorgenommen, welche sich auf die etwaige Bildung von Streptolysin bei Züchtung von Streptokokken in verschiedenen Nährböden sowie auch auf die Eigenschaften des Streptolysins beziehen.

Zu dem Plan dieser meiner Arbeit gehörte eigentlich nicht das Studium des Verhaltens verschiedener Streptokokkenstämme in bezug auf ihr hämolysinbildendes Vermögen. Da es indessen für mich von Wichtigkeit war, behufs der geplanten Untersuchungen einen oder zwei verhältnismäßig stark hämolysierende Streptokokkenstämme ausfindig zu machen, so habe ich zunächst eine Anzahl bei verschiedenen Krankheiten reingezüchteter, pathogener, derartiger Stämme auf die soeben erwähnte Eigenschaft hin geprüft. Auf Grund der hierbei gewonnenen Resultate habe ich sodann für meine Arbeit zwei Stämme ausgewählt, welche sich als die, unter allen von mir untersuchten, am stärksten hämolysinbildenden erwiesen hatten. Diese Stämme, mit denen meine sämtlichen, nachstehend zu schildernden Versuche ausgeführt worden sind, und die in diesem Aufsatz als Stamm A und B bezeichnet werden, rührten beide von eitrigen entzündlichen Prozessen her.

Bildung von Streptolysin bei Züchtung von Streptokokken in verschiedenen Nährböden.

Was die Streptolysinbildung betrifft, haben frühere Untersuchungen ergeben, daß sie sehr rasch vor sich geht, so daß der Hämolysingehalt

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 1.

Fig. 2.

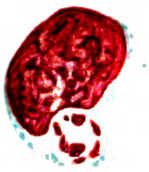


Fig. 3.

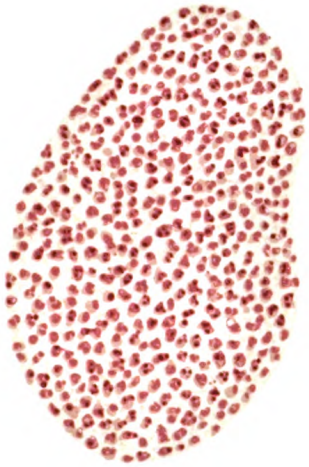
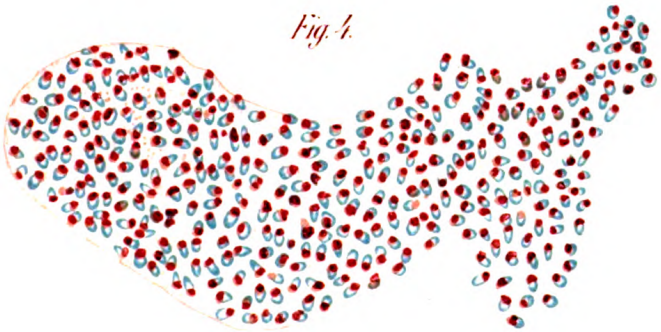


Fig. 4.



A. Negri del. Lit. Tachinardi e Ferrari-Pavia

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

der Kulturen schon binnen 24 Stunden oder noch früher sein Maximum erreicht. Levin konnte schon in Kulturen, die erst 10 Minuten alt waren, eine geringe Menge Streptolysin nachweisen. Binnen einer Stunde hatte sich bei seinen Versuchen der Hämolysingehalt bereits etwas erhöht, und in zweistündigen Kulturen fanden sich beträchtliche Mengen Hämolysin vor, indes 7—8-stündige Kaninchenserum-Bouillonkulturen ebenso stark hämolysierend wirkten wie 24-stündige. Nach Braun ist in Kaninchenserum-Bouillonkulturen der Streptolysingehalt nach Ablauf von 8—10 Stunden, nach M'Leod in Pferdeserum-Bouillonkulturen nach 17—18 Stunden am stärksten, worauf er wieder abnimmt. De Waele und Sugg fanden, daß in gewöhnlicher Bouillon die Streptolysinmenge bis zur 18. Stunde stieg und dann mehr oder weniger konstant blieb, bis die Kultur ein Alter von 48 Stunden erreicht hatte. In 4–5-tägigen Kulturen konnten sie kein Hämolysin mehr nachweisen. Auch andere Forscher haben konstatiert, daß hämolysierende Streptokokkenkulturen ihr hämolytisches Vermögen wieder einbüßen. So z. B. konnte Schlesinger nicht in älteren als 7-tägigen und Natvig höchstens noch in 10-tägigen Kulturen Streptolysin vorfinden. Sachs hat über den Streptolysingehalt von Bouillonkulturen verschiedener Art Versuche angestellt und dabei gefunden, daß bei Anwendung 1-prozentiger Milchsäurebouillon Hämolysin nicht über 2 Tage lang, bei Anwendung von Traubenzuckerbouillon höchstens während 5 Tagen nachgewiesen werden konnte; gewöhnliche, schwach alkalische Bouillon blieb höchstens bis einschließlich des 7., stark alkalische Bouillon höchstens bis einschließlich des 9. Tages hämolysinhaltig; bei Anwendung einer marmorstaubhaltigen Bouillon endlich fand sich höchstens noch in 12-tägigen Kulturen Hämolysin vor.

Um den Einfluß verschiedener Nährsubstrate auf die Streptolysinbildung zu ermitteln, habe ich sowohl mit dem Stamm A als auch mit B verschiedene vergleichende Versuche angestellt, bei denen gewöhnliche, schwach alkalische Peptonbouillon, 1-proz. Traubenzuckerbouillon, 10- bis 50-proz. Pferdeserumbouillon, 10-proz. Kaninchenserumbouillon sowie 33,3-proz. Ascitesbouillon zur Anwendung gelangten.

Das Pferdeserum und die Ascitesflüssigkeit wurden je vor der Zumischung zur Bouillon während $^1/_2$ Stunde bei 56° C, das Kaninchenserum wiederum ebenso lange bei 60° C inaktiviert. Sowohl die Serum- als auch die Ascitesbouillon wurde durch ein Chamberland-Filter filtriert und je durch zweitägige Aufbewahrung im Thermostaten bei 37° C auf ihre Sterilität geprüft.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß bei jeder einzelnen Versuchsreihe eine Anzahl Reagensröhrchen, welche je 10 ccm eines gewissen, von den oben angegebenen Nährsubstraten enthielten, zu gleicher Zeit mit der gleichen Menge Pferdeserumbouillon-Streptokokkenkultur infiziert und darauf gleichzeitig in einen auf 37° C regulierten Thermostaten gebracht wurden. Aus sämtlichen zu einer Versuchsreihe gehörenden Röhrchen wurden sodann, mit gewissen Zeitintervallen, gleichzeitig gleich große Proben entnommen, um auf ihren resp. Hämolysingehalt untersucht zu werden, worauf die Röhrchen unmittelbar wieder in den Thermostaten gestellt wurden. Vor der Entnahme der Proben wurden die Reagensgläser behufs gleichmäßiger Verteilung ihres Inhaltes geschüttelt. Die Entnahme wurde selbstverständlich in möglichst vorsichtiger Weise bewerkstelligt, um eine Infektion der Kultur zu vermeiden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Untersuchung des Hämolysingehaltes wurde sowohl bei diesen als auch bei meinen sonstigen Versuchen nach der in dem Institut üblichen Methode ausgeführt. Von der lysinhaltigen Flüssigkeit wurden sukzessive abnehmende Dosen in einer Reihe von Reagensröhrchen gemessen, worauf in jedes Röhrchen so viel einer 0,9-proz. NaCl-Lösung zugefügt wurde, daß das Gesamtvolumen 2 ccm betrug. Sodann wurden in jedes Röhrchen mittels einer Spritze noch 8 ccm einer Aufschwemmung von zweimal ausgewaschenen Pferdeblutkörperchen in 0,9-proz. Kochsalzlösung zugegeben.

In der Regel habe ich eine 1-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen benutzt; in einem Teil meiner Untersuchungen jedoch habe ich mich einer 2-proz. derartigen Aufschwemmung bedient. Unmittelbar nach Zusatz der Blutkörporchenaufschwemmung wurden die Röhrchen kräftig geschüttelt und sodann auf 2 Stunden in einen auf 37° C eingerichteten Ostwaldschen Thermostaten gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Gläser abermals kräftig geschüttelt, worauf sie in den Eiskeller gebracht wurden, um bis zu der am folgenden Tage vorzunehmenden Ablesung des Resultates dort zu verbleiben. Der Grad der Hämolyse wurde nach einer Skala bestimmt, auf welcher 100 Proz. eine totale Hämolyse und 0 Proz. das Nichteintreten der Hämolyse bezeichnen.

Bei den jetzt in Rede stehenden Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Nährböden auf die Streptolysinbildung wurde stets eine 1-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen benutzt.

Zur Beleuchtung der hierbei erzielten Ergebnisse habe ich einen Teil der bei diesen Versuchen gemachten Beobachtungen in den Tabellen 1—4 zusammengestellt. In der Mehrzahl der Tabellen habe ich, statt der resp. Kulturmengen (in ccm), welche in verschiedenen zu einem gewissen Versuche gehörigen Proben den gleichen Grad von Hämolyse hervorgerufen haben, die Toxizität der betreffenden Dosen, ausgedrückt durch den reziproken Wert der entsprechenden Lysindosen, angegeben, weil hierdurch der gegenseitige Vergleich der verschiedenen Resultate in hohem Maße erleichtert wird. Um die Art der Berechnung der Toxizität zu veranschaulichen, habe ich es jedoch für zweckmäßig gehalten, in der Tabelle 1 auch die betreffenden Lysindosen selbst anzuführen.

Tabelle 1.

Stamm A in Pferdeserumbouillon (4 + 6), Ascitesbouillon (1 + 2), gewöhnlicher Bouillon und Traubenzuckerbouillon (1 Proz.).

Alter der Kultur	Lysindosis bei 35 Proz. Hämolyse			
	Pferdeserum-bouillon	Ascites-bouillon	Gewöhnliche Bouillon	Trauben-zucker-bouillon
11 Stunden	0,04	0,0725	0,0725	0,035
12 „	0,028	0,03	0,055	0,03
15 „	0,013	0,01	0,04	0,0225
18 „	0,01	0,012	0,0575	0,015
24 „	0,011	0,0225	0,045	0,04
	Toxizität			
11 Stunden	25,0	13,8	13,8	28,6
12 „	35,7	33,3	18,2	33,3
15 „	76,9	100,0	25,0	44,4
18 „	100,0	83,3	17,4	66,7
24 „	90,9	44,4	22,2	25,0

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 2.

Stamm B in Pferdeserumbouillon mit wechselndem Serumgehalt sowie in Kaninchenserumbouillon (1 + 9) und in Ascitesbouillon (1 + 2). 35 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur	Toxizität						
	Pferdeserumbouillon					Kaninchen-serum-bouillon	Ascites-bouillon
	10 Proz. Serum	20 Proz. Serum	30 Proz. Serum	40 Proz. Serum	50 Proz. Serum		
10 Stunden	76,9	100,0	111,0	133,0	138,0	54,1	83,3
12 „	76,9	138,0	143,0	167,0	154,0	45,5	90,9
17 „	71,4	87,0	100,0	125,0	111,0	43,5	58,8
22 „	50,0	45,5	55,6	64,5	90,9	43,5	37,0

Tabelle 3.

Stamm B in Pferdeserumbouillon mit wechselndem Serumgehalt. 55 Proz. Hämolyse.

Alter der Kulturen	Toxizität				
	10 Proz. Serum	20 Proz. Serum	30 Proz. Serum	40 Proz. Serum	50 Proz. Serum
12 Stunden	50,0	90,9	118,0	90,9	83,3
18 „	55,6	83,3	100,0	118,0	154,0

Tabelle 4.

Stamm A in Pferdeserumbouillon (1 + 1) und in Kaninchenserumboillon (1 + 9). 40 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur	Toxizität	
	Pferdeserum-bouillon	Kaninchen-serum-bouillon
8 Stunden	25,0	52,6
10 „	52,6	62,5
12 „	100,0	62,5

Wie sich die Lysinbildung in den verschiedenen zur Anwendung gekommenen Nährlösungen gestaltet, ergibt sich deutlich aus den untenstehenden Figuren, in denen die in den Tabellen 1 und 2 angeführten Resultate graphisch dargestellt sind.

Die mit den beiden Bakterienstämmen A und B ausgeführten Versuche haben im wesentlichen untereinander übereinstimmende Resultate ergeben.

Das stärkste Hämolysin wurde bei Züchtung in Pferdeserumbouillon gewonnen.

In bezug auf den Pferdeserumgehalt der Bouillon ging aus meinen Versuchen hervor, daß ein Zusatz von 40—50 Proz. Serum die besten Resultate gewährt. Zwischen einer Bouillon mit 40 Proz. und einer solchen mit 50 Proz. Serum konnte kein besonders merkbarer Unterschied nachgewiesen werden. In manchen Fällen stieg die Lysinmenge bei 40-proz. Serumgehalt höher, in anderen Fällen umgekehrt. Doch erreichte in der Regel die Lysinmenge rascher ihr Maximum, wenn der Serumgehalt 40 Proz. betrug.

Ein Zusatz von 30 Proz. Serum zur Bouillon ergab nur unerheblich schlechtere Resultate, indes ein Serumgehalt von nur 10—20 Proz. sich für die Streptolysinbildung bedeutend weniger günstig erwies.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 1.
Streptolysinbildung in verschiedenen Nährböden. 35 Proz. Hämolyse.

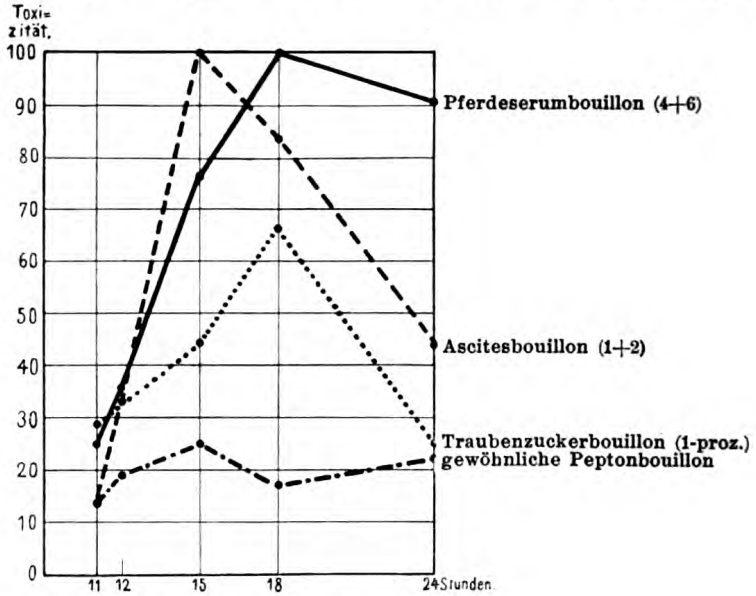
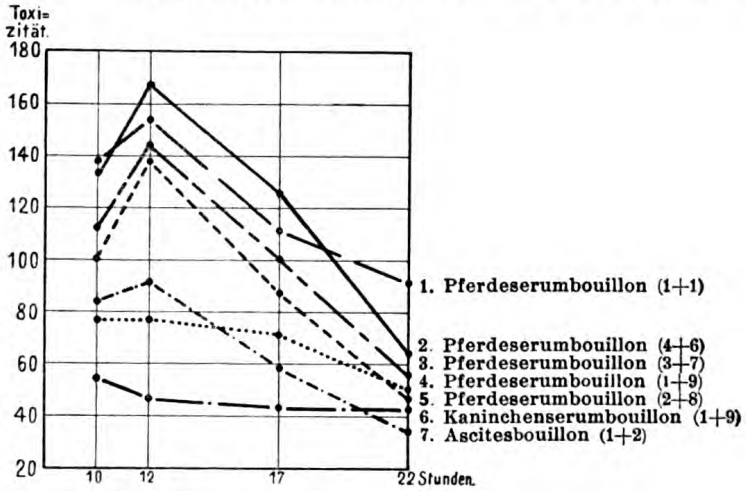


Fig. 2.
Streptolysinbildung in verschiedenen Nährböden. 35 Proz. Hämolyse.



Unter sonstigen von mir in dieser Beziehung geprüften Nährlösungen kam die Ascitesbouillon (1 + 2) hinsichtlich der gebildeten Lysinmenge der Pferdeserumbouillon am nächsten.

Kaninchenserumbouillon (1 + 9) stand, wie die betreffenden Versuche ergaben, in bezug auf Streptolysinbildung hinter sowohl Pferdeserumbouillon verschiedener Konzentration als auch Ascitesbouillon bedeutend zurück.

Ueber die Streptolysinbildung in Kaninchenserumbouillon, gewöhnlicher Bouillon und Traubenzuckerbouillon (1 Proz.) wurden keine direkten vergleichenden Untersuchungen angestellt. Nach den Resultaten zu urteilen, die sich bei sonstigen von mir bewerkstelligten Unter-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

suchungen ergaben, scheint doch von diesen 3 Nährlösungen die Kaninchenserumbouillon die Streptolysinbildung am besten zu befördern.

Die Versuche mit Traubenzuckerbouillon (1 Proz.) haben sehr wechselnde Resultate ergeben. So konnten in einem Falle in der Traubenzuckerbouillon nur Spuren von Streptolysin nachgewiesen werden, während z. B. in demjenigen Versuche, dessen Resultate in der Tabelle 1 und in Fig. 1 wiedergegeben sind, in der Traubenzuckerbouillon eine bedeutend stärkere Lysinbildung stattfand als in gewöhnlicher Bouillon. In dieser letzteren Nährlösung wurden bei allen Versuchen nur verhältnismäßig geringe Mengen Streptolysin gebildet.

Von verschiedenen Forschern ausgeführte Untersuchungen haben ergeben, daß Streptokokkenkulturen, schon einige Stunden nachdem sie angelegt worden sind, Hämolysin enthalten können, sowie daß der stärkste Lysingehalt in 8—18-stündigen Kulturen zu finden ist. Soweit ich habe in Erfahrung bringen können, sind indessen keine Versuche gemacht worden, exakt zu ermitteln, wie rasch die Streptolysinbildung bei Züchtung von Streptokokken in verschiedenen Nährlösungen vor sich geht, und wie sich im übrigen der Hämolysingehalt der Streptokokkenkulturen bei längerer Züchtung im Thermostaten bei 37° C gestaltet. Da jedoch einer eingehenden Untersuchung dieser Fragen eine recht große Bedeutung beigemessen werden muß, so habe ich zur Klarlegung der betreffenden Verhältnisse verschiedene Versuche, teils für sich allein, teils im Verein mit sonstigen Versuchen, angestellt.

Zum Zweck derartiger Versuche mit Kaninchenserumbouillon (1 + 9) wurden von dieser Nährflüssigkeit 200 ccm in einen Kolben gefüllt, worauf in dieselbe 6 Tropfen einer kräftig wachsenden Kaninchenserumbouillonkultur vom Stamm A verimpft wurden. (Die betreffende Kultur war vorher während 24 Stunden bei 37° C und sodann während 16 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten worden.) Der Kolben, welcher schon vor der Infektion mit den Streptokokken während $^1/_4$ Stunde in einer Temperatur von 37° C gestanden hatte, wurde unmittelbar nach bewerkstelligter Infektion wiederum in den Thermostaten gestellt. Bevor eine Probe zur Untersuchung entnommen wurde, wurde der Kolben jedesmal behufs gleichmäßiger Verteilung seines Inhaltes umgeschüttelt.

Bei der Bestimmung des Lysingehaltes wurde in diesem Falle eine 2-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen verwendet. Sowohl bei diesem wie bei anderen gleichartigen Versuchen wurde von Zeit zu Zeit die Reinheit der Kultur nicht nur durch mikroskopische Untersuchung, sondern auch durch Anlegung von Kontrollkulturen auf schrägem Agar kontrolliert. In der Tat hat sich die Kultur während der ganzen Dauer des Versuches und auch noch nach Beendigung desselben als rein erwiesen. Noch 14 Tage nach dem Abschluß dieses Versuches enthielt sie lebende Streptokokken. Schon während der letzten Tage der Versuchsdauer kamen in der Kultur Involutionsformen der Bakterien allgemein vor.

Als der Versuch abgeschlossen wurde, zeigte die Kultur bei Untersuchung mit Lackmuspapier neutrale Reaktion.

Das Ergebnis dieses Versuches findet sich in der Tabelle 5 wiedergegeben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 5.

Alter der Kultur	4 Std.	6 Std.	8 Std.	10 Std.	12 Std.	14 Std.	16 Std.	24 Std.	30 Std.	36 Std.
Lysindosis bei 100 Proz. Hämolyse	—	—	0,08	0,065	0,05	0,05	0,065	0,065	0,065	0,065
Lysindosis bei 55 Proz. Hämolyse	1,0	0,23	0,04	0,02	0,019	0,012	0,022	0,028	0,02	0,036

Alter der Kultur	48 Std.	54 Std.	60 Std.	72 Std.	78 Std.	84 Std.	96 Std.	104 Std.	120 Std.	144 Std.
Lysindosis bei 100 Proz. Hämolyse	0,065	0,08	0,17	0,17	0,2	0,17	0,25	0,4	0,4	0,65
Lysindosis bei 55 Proz. Hämolyse	0,036	0,03	0,046	0,04	0,03	0,05	0,06	0,04	0,12	0,125

Zwei Stunden nachdem die Kultur angelegt worden war, konnte in derselben noch kein Lysin nachgewiesen werden, allein schon nach Ablauf von 4 Stunden hat, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, 1 ccm Kultur 55 Proz. Hämolyse ergeben.

Der Lysingehalt stieg sodann sehr rasch und erreichte in 14 Stunden sein Maximum. Darauf nahm die Lysinmenge anfangs schnell wieder ab, indes später die Abnahme des Hämolysingehaltes der Kultur nur allmählich weiterschritt. Nach Ablauf von 6 Tagen wirkte die Kultur noch recht stark hämolytisch, aber nach 8 Tagen, als die nächste Probe entnommen wurde, ergab 1 ccm Kultur nur noch 30 Proz. Hämolyse. Nach Ablauf von 9 Tagen war in dieser Kultur kein Hämolysin mehr nachzuweisen.

Sowohl die obenstehende, als auch verschiedene andere in diesem Aufsatz enthaltene Tabellen bieten einige Ungleichmäßigkeiten dar. Zum Teil beruht dies ohne Zweifel auf kleineren Versuchsfehlern, die sich ja bei Untersuchungen dieser Art schwerlich ganz vermeiden lassen, zumal manche Proben infolge ungünstiger Tageszeit nicht sofort untersucht werden konnten, sondern wenigstens einige Stunden im Eiskeller aufbewahrt werden mußten, ehe ihr Lysingehalt bestimmt wurde. Ganz gewiß liegt jedoch die Ursache derartiger Ungleichmäßigkeiten auch größtenteils darin, daß an den verschiedenen Tagen Blut von verschiedenen Pferden und somit Blutkörperchen von wechselnder Resistenz zur Anwendung gelangten.

Versuche mit Züchtung in Pferdeserumbouillon (1 + 1) wurden mit beiden von mir benutzten Streptokokkenstämmen ausgeführt. Hierbei wurden zu gleicher Zeit zwei Kolben infiziert, die mit je 200 ccm Pferdeserumbouillon beschickt waren. In den einen Kolben wurden 5 Tropfen einer kräftig wachsenden Pferdeserumbouillonkultur des Stammes A, welche vorher 24 Stunden lang im Thermostaten bei 37° C und sodann 20 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, in den anderen die gleiche Menge einer ebensolchen Kultur des Stammes B eingeimpft, worauf die Kolben unmittelbar in den auf 37° C regulierten Thermostaten gestellt wurden. Die beiden Kolben hatten schon vorher 2 Tage lang im Thermostaten gestanden, so daß die Bouillon bereits erwärmt war, als die Infektion erfolgte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Auch bei diesem Versuche wurde der Streptolysingehalt mit Hilfe einer 2-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen ermittelt, und auch im übrigen war das Verfahren in diesem Falle das gleiche wie in dem vorher beschriebenen.

Beide Kulturen reagierten bei Untersuchung mit Lackmuspapier stark alkalisch.

Als der Versuch abgeschlossen wurde, waren beide Kulturen rein, und noch 14 Tage später enthielten sie lebende Streptokokken.

Die bei diesem Versuch gemachten Beobachtungen kommen in der Tabelle 6 zum Ausdruck. Zum Teil sind sie auch in Fig. 3 graphisch dargestellt.

Tabelle 6.

Alter der Kultur		2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.	10 Std.	12 Std.	24 Std.	36 Std.
Lysindosis bei 100 Proz. Hämolyse	Stamm A	—	—	—	0,65	0,3	0,08	0,065	0,05	0,05	0,065	0,1
	Stamm B	—	0,25	0,17	0,065	0,025	0,02	0,02	0,025	0,025	0,065	0,1
Lysindosis bei 50 Proz. Hämolyse	Stamm A	—	—	0,9	0,16	0,04	0,03	0,016	0,014	0,016	0,025	0,04
	Stamm B	0,5	0,14	0,043	0,023	0,0065	0,005	0,0043	0,008	0,01	0,027	0,035

Alter der Kultur		48 Std.	60 Std.	3 Tage	3½ Tage	4 Tg.	4½ Tage	5 Tage	6 Tg.	7 Tg.	8 Tg.	9 Tg.	10 Tg.
Lysindosis bei 100 Proz. Hämolyse	Stamm A	0,25	0,4	0,4	0,4	0,5	—	—	—	—	—	—	—
	Stamm B	0,17	0,2	0,25	0,3	0,3	0,4	0,4	—	—	—	—	—
Lysindosis bei 50 Proz. Hämolyse	Stamm A	0,065	0,095	0,075	0,085	0,12	0,17	0,15	1,0	—	—	—	—
	Stamm B	0,04	0,058	0,05	0,05	0,07	0,0725	0,0725	0,15	0,15	0,19	0,17	0,27

Zur Ergänzung der obigen Tabelle sei erwähnt, daß in dem mit dem Streptokokkenstamme B infizierten Kolben Hämolysin schon nach Ablauf einer Stunde nachweisbar war. Mit 1 ccm dieser Kultur wurden nämlich zu dieser Zeit 20 Proz. Hämolyse erzielt. In dem anderen Kolben dagegen ist die Streptolysinbildung langsamer vorgeschritten. Nach einer Stunde konnte in dieser Kultur noch kein Hämolysin nachgewiesen werden, und 1 ccm derselben ergab nach 2 Stunden nur 8 Proz. und nach 3 Stunden nur 10 Proz. Hämolyse.

Der Streptolysingehalt erreichte in der Kultur des Stammes A in 10 Stunden, in der des Stammes B in 8 Stunden sein Maximum.

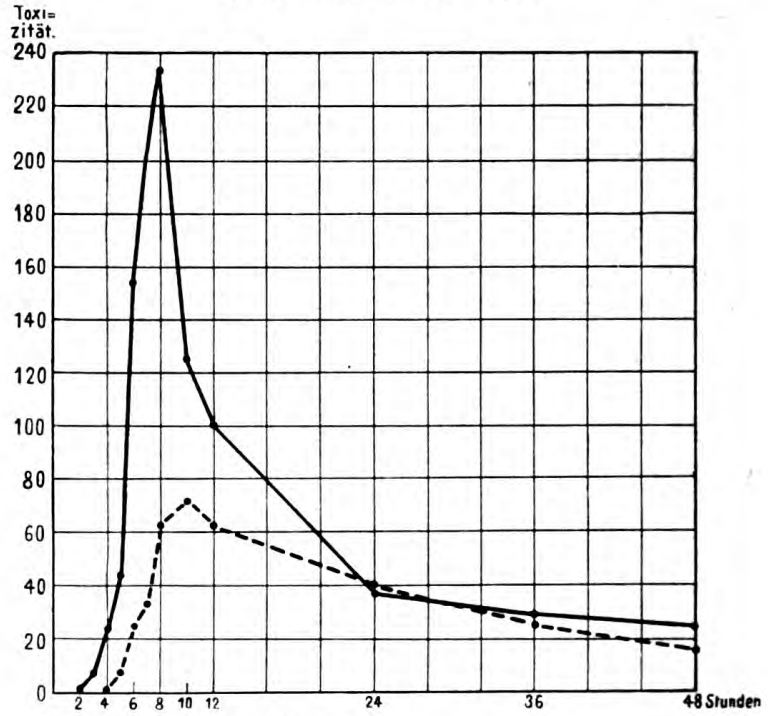
Die letztere Kultur behielt während bedeutend längerer Zeit ihr hämolytisches Vermögen bei, als die erstere, worin nach Ablauf von 8 Tagen kein Lysin mehr nachgewiesen werden konnte, indes die Kultur des Stammes B noch nach 10 Tagen ziemlich stark hämolysierend wirkte. Nach 12 Tagen war auch in dieser Kultur kein Hämolysin mehr nachweisbar.

Sowohl aus der angeführten Tabelle als auch aus der Fig. 3 geht deutlich hervor, daß — abgesehen von dem bedeutend stärkeren Lysingehalt der B-Kultur — beide Kulturen in bezug auf die Streptolysinbildung große Uebereinstimmung darboten. In beiden Fällen stieg der Hämolysingehalt sehr rasch an und sank

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

darauf, unmittelbar nachdem er sein Maximum erreicht hatte, wiederum rasch. Nach Ablauf von 24 Stunden waren beide Kulturen nahezu gleich stark hämolytisch. Späterhin nahm der Lysingehalt in beiden Kulturen nur allmählich ab.

Fig. 3.
Streptolysinbildung in aëroben Kulturen der Stämme A und B in Pferdeserumbouillon (1+1). 50 Proz. Hämolyse.



Stamm B.
Stamm A.

Wie ersichtlich, erfolgte die Streptolysinbildung in den Pferdeserumbouillonkulturen durchaus nach der gleichen Regel wie bei dem früher beschriebenen Versuche mit Kaninchenserumbouillonkultur. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß dieser letzterwähnte Versuch mit den soeben beschriebenen nicht völlig vergleichbar ist, weil die Pferdeserumbouillon, wie bereits erwähnt, schon auf 37° C erwärmt war, als sie infiziert wurde, während dagegen dies bei der Kaninchenserumbouillon nicht der Fall war.

Bei Untersuchungen über das Verhalten von Streptokokkenkulturen in Ascitesbouillon habe ich gefunden, daß auch in dieser Nährlösung der Streptolysingehalt, in engster Uebereinstimmung mit dem bei Anwendung von Pferde- bzw. Kaninchenserumbouillon beobachteten Verhalten, anfangs zu- und sodann abnimmt. Dieses Verhalten geht mit Deutlichkeit aus der Tabelle 7 hervor, welche das Ergebnis eines Versuches mit einer Kultur des Stammes B in Aszitesbouillon wiedergibt, sowie auch aus Fig. 5 (p. 617), die denselben Versuch graphisch darstellt. Der Hämolysingehalt wurde bei diesem Versuch mittels einer 1-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen bestimmt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 7.

Alter der Kultur	3 Stunden	5 Stunden	7 Stunden	10 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
Lysindosis bei 55 Proz. Hämolyse	0,1	0,033	0,008	0,015	0,037	0,095

Bei diesem Versuche wurde totale Hämolyse nach 5 Stunden mit 0,13 ccm und nach 7 Stunden mit 0,04 ccm Kultur erzielt.

Nach den vorstehend beschriebenen, sowie nach verschiedenen anderen, von mir ausgeführten Versuchen erreicht in Streptokokkenkulturen der Hämolysingehalt, je nach der Art der benutzten Nährlösung, nach der Menge der ausgesäten Bakterienkultur und nach dem zur Anwendung gelangten Bakterienstamme, in 7—18 Stunden sein Maximum.

Bei Anwendung von Pferdeserum-, Kaninchenserum- und Ascitesbouillon konnte bei allen von mir angestellten Versuchen Hämolysin noch in 7-tägigen Streptokokkenkulturen nachgewiesen werden.

In der Mehrzahl der Fälle enthielten die Kulturen nach Ablauf von 8—13 Tagen kein Hämolysin mehr. Ausnahmsweise scheint jedoch auch in bedeutend älteren Kulturen Streptolysin noch vorhanden zu sein. So brachten z. B. 0,4 ccm einer 20 $^1/_2$ Tage alten Kultur des Stammes B in Kaninchenserumbouillon 40 Proz. Hämolyse zustande (Tab. 13, p. 615), und 0,95 ccm einer 27-tägigen Ascitesbouillonkultur desselben Stammes ergaben (bei Anwendung einer 1-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen) 45 Proz. Hämolyse (Tab. 10, p. 614). Diese beiden Kulturen reagierten bei Untersuchung mit Lackmuspapier schwach alkalisch.

Selbst 3- bis 4-wöchige Streptokokkenkulturen können somit Hämolysin enthalten.

Streptolysinbildung in anaëroben Kulturen.

Nachdem ich mich durch vorbereitende Versuche davon überzeugt hatte, daß die beiden von mir benutzten Streptokokkenstämme auch bei anaërober Züchtung Hämolysin erzeugten, stellte ich mit dem Stamme B eine Reihe Untersuchungen an, um in Erfahrung zu bringen, wie die Streptolysinbildung in anaëroben Kulturen vor sich geht, und wie lange sich das Streptolysin in solchen nachweisen läßt. Zu diesem Zwecke wurden zu gleicher Zeit mehrere mit je 10 ccm Pferdeserumbouillon (1+1) beschickte Reagensröhrchen je mit der gleichen Menge einer kräftig wachsenden Pferdeserumbouillonkultur des Stammes B geimpft. Nach Austreibung der Luft aus dem Röhrchen mit Hilfe von Wasserstoff, und nachdem die Röhrchen luftdicht geschlossen worden waren, wurden sämtliche Röhrchen gleichzeitig in den Thermostaten (37° C) gebracht. Anfangs mit 2-stündigen, später mit längeren Zeitintervallen wurde je ein Röhrchen zur Untersuchung herausgenommen. Um ein möglichst gleichmäßiges Wachstum der Kulturen, in den verschiedenen Röhrchen zu erzielen, wurden jedesmal sämtliche Röhrchen umgeschüttelt, wenn eines derselben aus dem Thermostaten herausgenommen wurde. Wie zu erwarten war, ergab die Untersuchung der in dieser Weise gewonnenen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Proben dennoch keine gleichmäßigen Resultate; doch waren die Abweichungen nicht größer, als daß dieser Versuch, trotz derselben, ein zuverlässiges Bild von der Streptolysinbildung in anaëroben Kulturen gewährt.

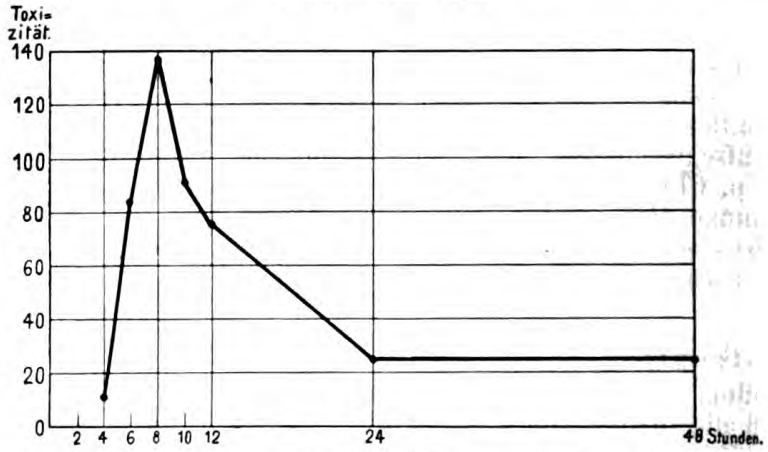
Bei der Bestimmung der Hämolysinmenge wurde auch in diesem Falle eine 2-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen verwendet.

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist aus der Tabelle 8 ersichtlich und findet sich zum Teil in Fig. 4 graphisch dargestellt.

Tabelle 8.

Alter der Kultur	4 Std.	6 Std.	8 Std.	10 Std.	12 Std.	24 Std.	2 Tage	3 Tage	4 Tage	6 Tage	9 Tage
Lysindosis bei 100 Proz. Hämolyse	0,5	0,065	0,03	0,08	0,08	0,2	—[1])	—	—	—	—
Lysindosis bei 50 Proz. Hämolyse	0,09	0,012	0,007	0,011	0,013	0,04	0,04	0,025	0,095	0,35	0,2

Fig. 4.
Streptolysinbildung in anaërober Kultur des Stammes B in Pferdeserumbouillon (1+1). 50 Proz. Hämolyse.



Schon in der ersten, 2 Stunden nach der Anlegung der Kulturen entnommenen Probe konnte Hämolysin nachgewiesen werden, indem 1 ccm Kultur zu dieser Zeit 20 Proz. Hämolyse erzielte. Der Lysingehalt erreichte in 8 Stunden sein Maximum. Noch nach Ablauf von 9 Tagen hat 1 ccm Kultur 80 Proz. und 0,2 ccm Kultur 50 Proz. Hämolyse ergeben.

Ein Vergleich zwischen der obigen Fig. 4 und der entsprechenden Kurve der Fig. 3 (derjenigen Kurve, welche die Lysinbildung in aërober B-Kultur darstellt) läßt erkennen, daß beide bis auf die Lysinmenge nahezu vollständig miteinander übereinstimmen. In beiden Fällen wird der Höhepunkt in 8 Stunden erreicht, worauf unmittelbar ein starker Abfall erfolgt, so daß beide Kurven nach 24 Stunden nahezu und nach 48 Stunden vollständig zusammenfallen.

1) Die Untersuchung über totale Hämolyse wurde nicht weiter fortgesetzt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus diesem Versuch ergibt sich also, daß die Hämolysinbildung in anaëroben Streptokokkenkulturen im wesentlichen in der gleichen Weise vor sich geht wie in aëroben Kulturen. Doch erfolgte in dem in Rede stehenden Falle die Hämolysinbildung in den anaëroben Kulturen etwas langsamer als in den aëroben, und die Lysinmenge erreichte in den ersteren nicht die gleiche Höhe wie in den letzteren.

Das Vorkommen von „Prolysin" in Streptokokkenkulturen.

Nach Untersuchungen von Walbum tritt in Proben von Kulturen von Staphylokokken, Bacillus tetani, Bacillus megatherium, Vibrio Nasik und Vibrio El Tor bei Zusatz von Pepton eine beträchtliche Steigerung des Hämolysingehaltes ein. Zur Erklärung dieses Verhaltens nimmt Walbum an, daß in diesen Kulturen als Vorstadium des Hämolysins ein in physiologischer Beziehung unwirksamer, von ihm als Prolysin bezeichneter Stoff entsteht, welcher mit einer oder mehreren in der Peptonbouillon vorfindlichen Substanzen eine Verbindung eingehe und in dieser Weise das eigentliche Hämolysin mit den für dieses charakteristischen Eigenschaften bilde.

Das von den Bakterien erzeugte „Prolysin" würde sich also nach und nach mit den aktivierenden Substanzen des Nährsubstrates verbinden, bis diese vollständig verbraucht wären, worauf die Hämolysinbildung, trotz fortdauernder „Prolysinerzeugung", aufhören würde. Bei Zusatz weiterer aktivierender Substanz würde dann die Hämolysinbildung wiederum eine Steigerung erfahren.

Im Staphylokokkenkulturen wurde die stärkste Wirkung bei Zusatz von 5 Proz. Pepton erzielt.

Soweit ich habe finden können, ist dieser Umstand von keinen anderen Forschern näher studiert worden. Da jedoch diese Beobachtung ohne Zweifel von hohem Interesse ist, so habe ich verschiedene Versuche vorgenommen, um womöglich zu ermitteln, ob ein ähnliches Verhalten auch in Streptokokkenkulturen bei Anwendung verschiedener Nährböden nachgewiesen werden kann. Es sind zu diesem Zwecke mit den beiden von mir benutzten Bakterienstämmen recht umfassende Versuche bei Züchtung in Pferdeserumbouillon (1+1), Kaninchenserumbouillon (1+9) und Ascitesbouillon (1+2) bewerkstelligt worden.

Die Untersuchungen wurden in der Weise ausgeführt, daß aus den Kulturen, in verschiedenen Fällen zu wechselnder Zeit, Proben entnommen wurden, in denen der Lysingehalt sowohl direkt, ohne Zusatz, als auch nach Zusatz von Pepton, Pferdeserum, Kaninchenserum oder Ascitesflüssigkeit festgestellt wurde. Die drei letzteren Flüssigkeiten wurden je vor dem betreffenden Versuch während $^1/_2$ Stunde bei 56° C inaktiviert. Vom Pepton wurden, in Uebereinstimmung mit den oben erwähnten Versuchen Walbums, 5 Proz. zugefügt. Von Serum bezw. Ascitesflüssigkeit habe ich, auf Grund der von mir bei vorbereitenden Versuchen gewonnenen Resultate 30 Proz. zugegeben. Um einen gleichen Konzentrationsgrad aller dieser Proben zu erzielen, wurden sowohl diejenigen Proben, denen nichts zugefügt worden war, als auch die übrigen mittels 0,9-proz. Kochsalzlösung auf das Doppelte des ursprünglichen Volums verdünnt. In jedem Kubikzentimeter Kultur wurde somit entweder nur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1 ccm NaCl-Lösung, oder 0,3 ccm Serum oder Ascites und 0,7 ccm NaCl-Lösung, oder aber 0,5 ccm 10-proz. Peptonlösung und 0,5 ccm Kochsalzlösung zugemischt.

Nachdem diese Verdünnung erfolgt war, wurden die Proben kräftig geschüttelt und sodann, ehe die Untersuchung vorgenommen wurde, eine Stunde lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Bei sämtlichen Versuchen wurde durch Kontrolluntersuchungen festgestellt, daß die je betreffende Zusatzflüssigkeit (Serum, Ascitesflüssigkeit, Peptonlösung) nicht etwa schon für sich allein hämolytisch wirkte. Diese Kontrollproben ergaben alle negatives Resultat.

Verschiedene weniger wesentliche Versuche beiseite lassend, habe ich die bei diesen Untersuchungen gewonnenen Resultate in den nachstehenden Tabellen 9—14 zusammengestellt. In diesen Tabellen kommt die Toxizität durch die reziproken Werte derjenigen Lysinmengen zum Ausdruck, welche in jeder einzelnen Versuchsreihe erforderlich waren, um einen gewissen Grad von Hämolyse zu erzielen.

Tabelle 9.

Stamm A in Ascitesbouillon. 50 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur			1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz		28,6	18,2	10,5	4,6
	Zus. von	5 Proz. Pepton	40,0	27,0	15,4	7,7
		30 „ Ascites	35,7	25,0	11,1	6,9
		30 „ Pferdeserum	43,5	27,0	21,3	—
		30 „ Kaninchenserum	43,5	27,0	27,0	5,0

Tabelle 10.

Stamm B in Ascitesbouillonkultur. 45 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur			2 Tage	3 Tage	4 Tage	6 Tage	7 Tage	9 Tage	10 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz		33,3	22,2	21,3	14,3	13,7	13,7	16,7
	Zus. von	5 Proz. Pepton	50,0	30,3	28,6	23,3	22,7	21,3	25,0
		30 „ Ascites	41,7	23,3	21,3	20,0	18,2	21,3	16,7
		30 „ Pferdeserum	40,0	28,6	27,0	13,3	16,7	10,5	—[1])
		30 „ Kaninchenserum	45,5	28,6	37,0	13,7	13,3	11,8	—[1])

Alter der Kultur			11 Tage	13 Tage	14 Tage	17 Tage	21 Tage	26 Tage	27 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz		13,3	8,0	5,56	5,26	3,57	1,25	1,05
	Zus. von	5 Proz. Pepton	17,5	16,7	11,8	8,33	5,88	2,13	2,86
		30 „ Ascites	13,3	10,5	8,33	6,25	6,25	2,33	2,7
		30 „ Pferdeserum	—	—	—	—	—	—	—
		30 „ Kaninchenserum	—	—	—	—	—	—	—

1) Der Versuch wurde abgebrochen, weil weiterer Serumzusatz den Lysingehalt nicht weiter zu steigern schien.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 11.
Stamm A in Pferdeserumbouillon. 45 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur		1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz	50,0	33,3	16,7	12,5
Zus. von	5 Proz. Pepton	58,8	40,0	27,0	16,7
	30 „ Ascites	52,6	37,0	12,5	13,3
	30 „ Pferdeserum	50,0	36,4	15,4	7,14
	30 „ Kaninchenserum	55,6	37,0	15,4	8,33

Tabelle 12.
Stamm B in Pferdeserumbouillon. 50 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur		2 Tage	3 Tage	4 Tage	6 Tage	7 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz	40,0	27,0	15,4	8,33	6,25
Zus. von	5 Proz. Pepton	50,0	36,4	22,7	11,1	10,5
	30 „ Ascites	43,5	27,0	20,0	5,88	5,56
	30 „ Pferdeserum	35,7	27,0	12,5	5,0	2,94
	30 „ Kaninchenserum	40,0	29,4	15,4	5,56	5,41

Tabelle 13.
Stamm B in Kaninchenserumbouillon. 40 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur	17 Std.	2½ Tage	3½ Tage	5½ Tage	8½ Tage	10½ Tage	13½ Tage	15½ Tage	17½ Tage	20½ Tage
Toxizität: Kultur ohne Zusatz	33,3	62,5	43,5	21,3	27,0	11,1	5,56	4,17	4,0	2,5
Zusatz von 5 Proz. Pepton	40,0	83,3	50,0	33,3	40,0	23,3	10,5	6,25	4,44	5,88

Tabelle 14.
Stamm B in Ascitesbouillon. 55 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur	3 Std.	5 Std.	7 Std.	10 Std.	24 Std.	48 Std.
Toxizität: Kultur ohne Zusatz	10,0	30,3	125,0	66,7	27,0	10,5
Zusatz von 5 Proz. Pepton	22,7	55,6	154,0	90,9	55,6	43,5

Im allgemeinen wurden die Versuche, das etwaige Vorkommen von „Prolysin“ nachzuweisen, erst nachdem die Lysinbildung in der betreffenden Kultur ihr Maximum erreicht hatte, unternommen. Aus den Tabellen 13 und 14 geht indessen deutlich hervor, daß „Prolysin“ in Streptokokkenkultur schon früher vorhanden sein kann.

So ist z. B. aus der Tabelle 14 ersichtlich, daß die Toxizität der Kultur schon 3 Stunden nachdem diese angelegt worden war, bei Zusatz von 5 Proz. Pepton eine beträchtliche Zunahme erfuhr, obwohl die Toxizität an und für sich, erst als die Kultur 7 Stunden alt war, ihr Maximum erreichte. Auch bei diesem letzteren Zeitpunkte bewirkte ein Zusatz von 5 Proz. Pepton eine recht erhebliche Steigerung der Toxizität.

Auch bei dem der Tabelle 13 zugrunde liegenden Versuch ist in der nach 17 Stunden entnommenen Probe die Toxizität bei Zusatz von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Pepton bedeutend gestiegen, obwohl die Lysinmenge der Kultur immer noch in Zunahme begriffen war.

Wie aus den obigen Tabellen zu ersehen ist, hat, bis auf einen Fall, die Lysinmenge der Kulturen bei Zusatz von Pepton stets zugenommen. Die Steigerung der Toxizität war in den verschiedenen von einer und derselben Kultur stammenden Proben bei weitem nicht gleich, sondern bot bei jedem Versuche beträchtliche Variationen dar.

Im allgemeinen stieg die Lysinmenge verhältnismäßig am stärksten in alten Kulturen. In einer 27-tägigen Ascitesbouillonkultur nahm die Toxizität um 172 Proz., in einer $20^1/_2$ Tage alten Kaninchenserumbouillonkultur um 135 Proz., in einer 8-tägigen Ascitesbouillonkultur um 219 Proz. und in derselben Kultur, als sie 12 Tage alt war, um 164 Proz. zu. Die stärkste Zunahme, 314 Proz., wurde jedoch in einer nur 2 Tage alten Kultur beobachtet; hier war aber zu dieser Zeit die ursprüngliche Toxizität bereits ungewöhnlich stark gesunken.

Die auf Zusatz von Pepton erfolgende Toxizitätssteigerung hat in Pferdeserumbouillonkulturen von 14 bis 68 Proz., in Kaninchenserumbouillonkulturen von 11 bis 135 Proz., in Ascitesbouillonkulturen von 32 bis 314 Proz. variiert.

Auch nach Zusatz von 30 Proz. Aszitesflüssigkeit trat bei allen Versuchen wenigstens zu irgendeiner Zeit, bzw. in irgendeiner der entnommenen Proben, eine recht bedeutende Vermehrung des Lysingehaltes der Kulturen ein. Doch war diese Zunahme bei weitem nicht so regelmäßig wie bei Zusatz von Pepton.

In drei zu verschiedenen Zeiten von derselben Ascitesbouillonkultur entnommenen Proben blieb der Zusatz von 30 Proz. Ascitesflüssigkeit ohne Einfluß auf die Lysinmenge, im übrigen aber schwankte hierbei die Toxitätszunahme der Ascitesbouillonkulturen zwischen 6 und 156 Proz.

In verschiedenen Proben von Pferdeserumbouillonkulturen erfolgte nach Zusatz von Ascitesflüssigkeit eine Abnahme des Lysingehaltes. In anderen Proben wiederum blieb dieser unverändert, und in den übrigen trat eine ziemlich unerhebliche Zunahme ein. Die stärkste in Pferdeserumbouillonkulturen bei Zusatz von Ascitesflüssigkeit beobachteten Toxizitätssteigerung betrug nur 30 Proz.

Noch unregelmäßigere Resultate ergaben sich bei Zusatz von 30 Proz. Pferde- oder Kaninchenserum.

In verhältnismäßig jungen Ascitesbouillonkulturen stieg jedoch hierbei in der Regel die Lysinmenge recht bedeutend. Auf den Lysingehalt der Pferdeserumbouillonkulturen dagegen hatte ein derartiger Serumzusatz sehr geringen Einfluß. In denjenigen Kulturen, deren Lysingehalt bereits ziemlich tief gesunken war, wurde nach Serumzusatz eine noch weitere Abnahme der Lysinmenge beobachtet. Dies muß wohl darauf beruhen, daß das zur Anwendung gelangte Serum, obgleich während einer halben Stunde auf 56° C erwärmt, doch Antilysin enthielt, welches eine gewisse Hemmung der Hämolyse bewirkte.

Um zu erfahren, ob auch in anaëroben Streptokokkenkulturen eine Zunahme der Lysinmenge nach Peptonzusatz eintritt, habe ich eine Versuchsreihe vorgenommen, deren Resultat in der Tabelle 15 zusammengestellt ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

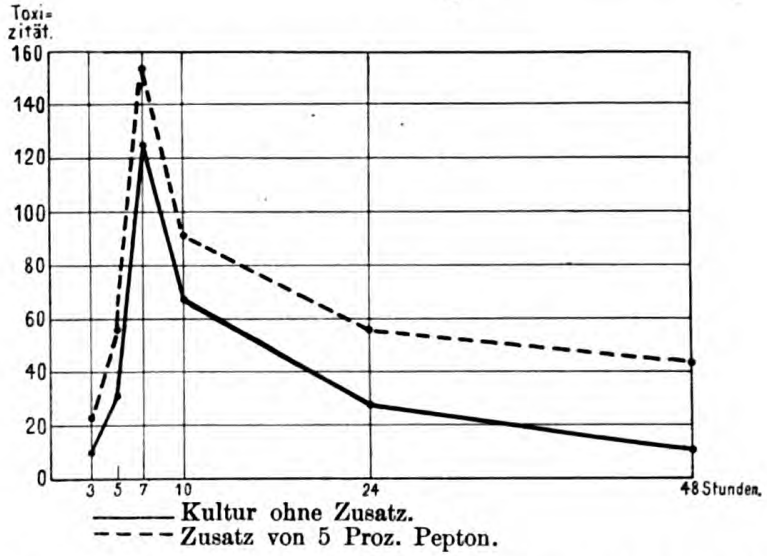
Tabelle 15.
Anaërobe Kultur des Stammes B in Pferdeserumbouillon.
35 Proz. Hämolyse.

Alter der Kultur		1 Tag	6 Tage	9 Tage
Toxizität	Kultur ohne Zusatz	33,3	8,7	5,9
	Zusatz von 5 Proz. Pepton	45,5	10,0	8,7

Wie aus der Tabelle hervorgeht, hat bei sämtlichen Proben der Zusatz von 5 Proz. Pepton auch in anaëroben Kulturen eine recht bedeutende Steigerung der Toxizität hervorgerufen.

Das Verhältnis zwischen der in der Streptokokkenkultur vor und nach Peptonzusatz vorhandenen Lysinmenge läßt sich aus der Fig. 5 deutlich entnehmen, worin der in der Tabelle 14 geschilderte Versuch graphisch dargestellt ist.

Fig. 5.
Vorkommen von „Prolysin" in Ascitesbouillonkultur (1+2) des Stammes B.
55 Proz. Hämolyse.



Die vorstehend angeführten Beobachtungen stimmen ja in der Hauptsache mit den von Walbum bei Untersuchung anderer Bakterienkulturen gemachten überein und sprechen unzweifelhaft zugunsten der Annahme dieses Autors, daß ein „Prolysin" existiert, welches bei Zusatz eines hierzu geeigneten Substrates zu wirksamem Hämolysin aktiviert wird.

Auch in Serum- und Ascitesbouillonkulturen von Streptokokken scheint Pepton besonders geeignet zu sein, dieses „Prolysin" zu aktivieren.

In Ascitesbouillonkulturen wirkte jedoch auch Ascitesflüssigkeit in dieser Hinsicht recht kräftig, und ebenso hatte hier ein Zusatz von Serum oft einen ziemlich erheblichen Einfluß. Es erscheint daher annehmbar, daß der prozentische Gehalt der Bouillon an Ascitesflüssigkeit nicht der für die Lysinbildung günstigste war, sondern hätte etwas höher sein

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:05 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

können, wodurch sich wohl noch ein Teil des jetzt nicht aktivierten „Prolysins“ hätte aktivieren lassen, und somit die Lysinmenge möglicherweise etwas gestiegen wäre. In Pferdeserumbouillonkulturen hat, wie bereits erwähnt, weder Ascitesflüssigkeit noch Serum auf die Aktivierung des „Prolysins“ irgendwelchen besonderen Einfluß ausgeübt. Dies erscheint ja recht wohl erklärlich, denn aus meinen früher erwähnten Versuchen ergibt sich, daß diese Nährlösung schon an und für sich die für Hämolysinbildung günstigste Menge Serum oder eher sogar etwas darüber enthielt.

Ein näheres Studium der obigen Tabellen läßt erkennen, daß bei jedem Versuch die Menge des aktivierten „Prolysins“ in jungen Kulturen am größten war. Je älter die Kultur wurde, um so mehr nahm die Menge des „aktivierbaren Prolysins“ ab. In manchen Fällen erfolgte diese Abnahme überaus regelmäßig, in anderen dagegen nicht, in allen Fällen aber konnte in den Kulturen gegen Ende des Versuches bedeutend weniger „aktivierbares Prolysin“ nachgewiesen werden als früher. Hand in Hand mit der bei fortgesetzter Züchtung erfolgenden Destruktion des in den Kulturen gebildeten Hämolysins scheint also auch eine Zerstörung des anfänglich erzeugten „Prolysins“ einzutreten.

Hierdurch erklärt sich, daß die Lysinmenge, dem Zusatz aktivierender Substanz zum Trotz, in Uebereinstimmung mit dem Verhalten des direkt in den Kulturen gebildeten Lysins, regelmäßig abnahm in dem Maße, wie wie die Kultur älter wurde.

Das Vorkommen filtrierbaren Hämolysins in Streptokokkenkulturen.

Vielen Forschern, Besredka, Lewin, Simon, Kerner, de Waele und Sugg, Natvig, Tchitchkine, Landsteiner, Braun, M'Leod, Jupille, ist es gelungen, von Streptokokkenkulturen — teils von Kulturen, die im Serum allein, teils von solchen, die in Serumbouillon verschiedener Art gewachsen sind — hämolysinhaltige Filtrate zu gewinnen. Als für diesen Zweck besonders günstige Nährlösung hebt Braun Kaninchenserumbouillon (10 Proz.), M'Leod Pferdeserumbouillon (10—50 Proz.), Jupille gleichfalls Pferdeserumbouillen (50 Proz.) hervor.

Auch in Filtraten von gewöhnlicher Bouillon konnten Schlesinger, Simon, Braun und M'Leod ausnahmsweise Hämolysin nachweisen.

Bei meinen Untersuchungen über etwaiges Vorkommen von filtrierbarem Hämolysin in Streptokokkenkulturen gelangte ausschließlich der Streptokokkenstamm B zur Anwendung, weil dieser bedeutend stärker hämolytisch wirkte als A und aus diesem Grunde für die betreffenden Versuche geeigneter erschien. Die Versuche wurden mit Kulturen ausgeführt, die in Pferdeserumbouillon (1 + 1), Kaninchenserumbouillon (1 + 9), Ascitesbouillon (1 + 2) sowie gewöhnlicher Peptonbouillon wuchsen.

Die Filtration wurde bei demjenigen Zeitpunkte vorgenommen, wo nach früher gewonnener Erfahrung angenommen werden konnte, daß die Kultur verhältnismäßig stark lysinhaltig sei; hierbei kam in der Mehrzahl der Fälle ein Maassen-Filter zur Anwendung. Um den Durchgang durch dieses zu erleichtern, wurde gewöhnlich erst durch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

doppeltes Filtrierpapier filtriert. In der Regel wurde ein und dasselbe Filter nur zum Filtrieren von je 50—80 ccm Kultur gebraucht. Nur in einem Falle (No. 7 der Tabelle) wurden zu gleicher Zeit durch zwei Filter im ganzen 250 ccm Kultur filtriert.

In jedem Falle wurden in Pferdeserumbouillon Kontrollkulturen angelegt, doch konnten nur in einem mit Maassen-Filter gewonnenen Filtrat Streptokokken nachgewiesen werden. Dieses Filtrat wurde daher nicht verwendet, und der betreffende Versuch ist auch nicht in der untenstehenden Tabelle berücksichtigt.

Mit Berkefeld-Filtern wurden eine Probe von einer Pferdeserumbouillonkultur und eine von einer Kaninchenserumbouillonkultur filtriert. Diese Proben erwiesen sich jedoch nicht als steril, sondern enthielten, wenngleich nur spärlich, Streptokokken.

Zur Ermittelung des Verhältnisses zwischen der Lysinmenge in der Kultur und in dem je entsprechenden Filtrat wurde jedesmal sowohl die erstere als auch das letztere unmittelbar untersucht. Die hierbei gewonnenen Resultate finden sich in der Tabelle 16 zusammengestellt.

Bei eingehenderer Betrachtung dieser Tabelle findet man, daß die Kultur in bezug auf das Hervorrufen einer totalen Hämolyse gewöhnlich bedeutend, bis 15,3mal stärker war als das entsprechende Filtrat. In vier Pferdeserumbouillonkulturproben war jedoch das Verhältnis ein anderes. In diesen Fällen war nämlich die Kultur nur unerheblich, 1,2—1,6mal stärker hämolytisch als das betreffende Filtrat.

Wenn man indessen beim Beurteilen der relativen Toxizität der Kultur und des Filtrates nicht von derjenigen Dosis ausgeht, welche totale Hämolyse bewirkt, sondern von einer Dosis, die in beiden Fällen den gleichen Grad von partieller Hämolyse erzielt — ein Verfahren, welches bei vergleichenden Untersuchungen bekanntlich sichere Resultate gewährt — so gestaltet sich das Verhältnis anders, indem der Unterschied zwischen dem Hämolysingehalt der Kultur und des Filtrates sich als bedeutend geringer darstellt. Im Versuch No. 4 hat dementsprechend die gleiche Dosis von Kultur und von Filtrat je 30 Proz. Hämolyse bewirkt, und im übrigen war, bis auf eine einzige Ausnahme, bei Anwendung von Pferdeserumbouillon, der Lysingehalt der Kultur bei einem Hämolysegrad von 25—65 Proz. nur 1,1—1,4mal größer als in dem je entsprechenden Filtrat. In einem Falle (No. 8) war jedoch die Kultur — auch mit bezug auf partielle Hämolyse — mehr als 3mal reicher an Streptolysin als das Filtrat. In diesem Falle ging jedoch die Filtration sehr langsam von statten, wahrscheinlich weil die Poren des Filters durch vorherige Anwendung sich teilweise verstopft hatten. Dieser Fall zeigt somit, daß es, um ein kräftig hämolytisches Filtrat zu erhalten, von Wichtigkeit ist, Filter zu gebrauchen, die eine leichte und rasche Filtration gestatten.

Bei Anwendung von Ascitesbouillon erwies sich — bei einem Hämolysegrad von 25—65 Proz. — der Streptolysingehalt der Kultur 1,6—3,1mal größer als der des Filtrates.

Mit Kaninchenserumbouillonkultur wurde nur ein Versuch mit Maassen-Filter gemacht. Dieser Versuch ergab, daß bei einem Hämolysegrad von 30 bzw. 40 Proz. die Kultur 2,6- bzw. 2,7mal lysinstärker war als das Filtrat. Bei Filtrierung derselben Kultur durch ein Berkefeld-Filter wurde ein etwas stärkeres Filtrat gewonnen; dieses war aber, wie bereits erwähnt, nicht vollständig steril

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 16.

Nummer des Versuches	Grad der Hämolyse	Lysindosis in Kubikzentimeter		Lysinmenge der Kultur im Verhältnis zu der des Filtrates	Bemerkungen
		Kultur	Filtrat		
			Pferdeserumbouillon.		
1	100 Proz.	0,04	0,065	1,6	Filtrat mit Maassen-Filter
	45 „	0,008	0,011	1,4	
	30 „	0,0065	0,0075	1,2	
2	100 Proz.	0,08	0,13	1,6	dgl.
	65 „	0,017	0,02	1,2	
	35 „	0,01	0,013	1,3	
3	100 Proz.	0,065	0,1	1,5	dgl.
	60 „	0,013	0,014	1,1	
	25 „	0,008	0,0085	1,1	
4	100 Proz.	0,065	0,08	1,2	dgl.
	50 „	0,008	0,009	1,1	
	30 „	0,005	0,005	1,0	
5	100 Proz.	0,065	0,2	3,1	dgl.
	55 „	0,01	0,012	1,2	
	35 „	0,008	0,0095	1,2	
6	55 Proz.	0,013	0,017	1,3	dgl.
	40 „	0,0095	0,012	1,3	
7	100 Proz.	0,2	0,8	4,0	dgl.
	40 „	0,025	0,033	1,3	
	30 „	0,02	0,025	1,25	
8	100 Proz.	0,2	> 1,0 [1])	—	dgl.
	45 „	0,025	0,085	3,4	Die Filtration ging sehr langsam von statten
	35 „	0,02	0,06	3,0	
9	100 Proz.	0,05	0,2	4,0	Filtrat mit Berkefeld-Filter
	55 „	0,01	0,013	1,3	
			Ascitesbouillon.		
10	100 Proz.	0,04	0,4	10,0	Filtrat mit Maassen-Filter
	65 „	0,013	0,04	3,1	
	30 „	0,01	0,023	2,3	
11	50 Proz.	0,02	0,037	1,85	dgl.
	45 „	0,017	0,027	1,6	
12	45 Proz.	0,04	0,08	2,0	dgl.
13	50 Proz.	0,04	0,085	2,1	dgl.
	25 „	0,03	0,05	1,7	
			Kaninchenserumbouillon.		
14	100 Proz.	0,065	1,0	15,3	Filtrat mit Maassen-Filter
	40 „	0,03	0,08	2,7	
	30 „	0,025	0,065	2,6	
15	100 Proz.	0,065	0,65	10,0	Dieselbe Kultur mit Berkefeld-Filter filtriert
	40 „	0,03	0,065	2,2	
	30 „	0,025	0,053	2,1	

1) 1 ccm (die höchste zur Anwendung gebrachte Dosis) ergab noch nicht 100 Proz. Hämolyse.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In gewöhnlichen Bouillonkulturen von Streptokokken habe ich kein durch Maassen-Filter filtrables Hämolysin nachweisen können.

Den angeführten Versuchsergebnissen zufolge eignet sich Pferdeserumbouillon (1 + 1) als Nährboden bedeutend besser für die Darstellung von Streptolysin im Filtrat als Ascitesbouillon (1 + 2) und Kaninchenserumbouillon (1 + 9), die sich in dieser Beziehung als unter sich ziemlich gleichwertig erwiesen.

Gewöhnliche Peptonbouillon eignet sich nicht zum Nährsubstrat, um filtrierbares Hämolysin zu erzeugen.

Vorkommen und Entstehung von Antistreptolysin in verschiedenen Sera.

Die Untersuchungen verschiedener Forscher über das Vorkommen von Antistreptolysin in gewissen Serumarten haben sehr divergente Resultate ergeben. Levin und Breton konnten in normalem Pferdeserum kein Antistreptolysin nachweisen, während dagegen Besredka, Meyer, Braun und M'Leod in diesem Serum den genannten Antikörper vorgefunden haben. Die beiden letzterwähnten Forscher haben außerdem im Menschen-, Kaninchen- und Meerschweinchenserum Antistreptolysin konstatiert, indes Besredka weder in den soeben erwähnten, noch in Schaf- oder Ziegenserum, Breton nicht im Kaninchenserum Antistreptolysin nachzuweisen vermochte. Bei Kaninchen ist es Breton gelungen, durch wiederholte Einspritzung steigender Dosen Serums von Kaninchen, die mit Streptokokken infiziert worden waren, das Auftreten eines schwach wirkenden Antistreptolysins zu bewirken. Besredka wiederum konnte in gewissen Fällen, nach subkutaner Injektion großer Streptolysindosen an Meerschweinchen, beim Serum dieser Tiere antihämolytische Eigenschaften nachweisen. — Sonstige Versuche, Antistreptolysin darzustellen, haben alle negatives Resultat ergeben.

Nach der im Institut üblichen Methode habe ich Serum von Mensch, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Hund, Schwein, Kaninchen, Meerschweinchen und Taube auf das Vorkommen von Antistreptolysin untersucht.

In keinem dieser Sera war indessen Antistreptolysin in nennenswertem Grade nachzuweisen. In geringem Maße hat jedoch Menschen-, Pferde-, Ziegen- und Schafserum auf die Hämolyse hemmend gewirkt.

Zur Ermittelung, ob Antistreptolysin bei Einspritzung von Streptolysin an Versuchstieren gebildet wird, habe ich drei verschiedene Versuchsreihen mit subkutaner Einspritzung an Ziegen und Meerschweinchen angestellt.

Bei einer von diesen wurde eine hämolytisch wirksame, lebende Streptokokken enthaltende Kultur injiziert, und zwar wurde bei der Ziege mit 0,02 ccm, beim Meerschweinchen mit 0,01 ccm begonnen. Allmählich wurden die Dosen bis 45 ccm bei der Ziege und 20 ccm beim Meerschweinchen gesteigert. Im ganzen wurden binnen 5 Wochen der Ziege 105, dem Meerschweinchen 59 ccm eingeimpft.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde eine mit Toluol geschüttelte hämolysierende Streptokokkenkultur eingespritzt. Die Dosen stiegen hierbei für die Ziege von 0,2 bis 40 ccm und für das Meerschweinchen von 0,1 bis 10 ccm. Innerhalb 6 Wochen erhielt in dieser Weise die Ziege im ganzen 120, das Meerschweinchen 25 ccm.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei der dritten Versuchsreihe gelangte ein steriles hämolytisches Filtrat zur Verwendung. Hiervon wurden innerhalb $5^1/_2$ Wochen bei der Ziege im ganzen 108 ccm, beginnend mit 0,4 und endigend mit 40 ccm, und beim Meerschweinchen im ganzen 40 ccm, beginnend mit 0,2 und bis 15 ccm steigend, injiziert.

In jedem von diesen Versuchen wurde auch ein Kaninchen verwendet, diese verunglückten aber sämtlich, ehe der Immunisierungsversuch abgeschlossen wurde.

Alle diese Versuche haben ein negatives Resultat ergeben, indem im Serum der genannten Tiere keine Steigerung des Antistreptolysingehaltes konstatiert werden konnte.

Die Wirkung des Streptolysins bei verschiedenen Temperaturen.

Ueber die Wirkung des Streptolysins bei verschiedenen Temperaturen haben Besredka und Braun Versuche angestellt. Der erstere fand, daß das Streptolysin bei 37° C viel kräftiger wirkte als bei Zimmertemperatur. Braun wiederum sagt, daß die Giftwirkung des Streptolysins bei 0° und bei 37° C die gleiche sei, nur mit dem Unterschiede, daß bei 0° C das Auftreten der Hämolyse eine Verzögerung erleide. Ueber die Art und Weise, wie die betreffende Untersuchung ausgeführt wurde, hat Braun keine näheren Angaben gemacht.

In betreff dieser Frage habe ich mit zwei verschiedenen, sterilen Filtraten von Pferdeserumbouillonkulturen des Stammes B Versuche angestellt, die sich auf Eiskellertemperatur (4—5° C), Zimmertemperatur (18—20° C) und Thermostattemperatur (37° C) beziehen.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß sowohl die NaCl-Lösung als auch die Blutkörperchenaufschwemmung vor dem Versuche auf die für diesen in Betracht kommende Temperatur abgekühlt bzw. erwärmt wurde. Unmittelbar nachdem die Reagensgläser beschickt und geschüttelt worden waren, wurden sie auf zwei Stunden in den Eiskeller, bzw. in Zimmertemperatur oder in den Thermostaten gebracht. Sodann wurden die Gläser wieder geschüttelt und darauf alle in den Eiskeller gestellt, wo sie bis zu der je am folgenden Tage stattfindenden Ablesung des Resultates verblieben.

Bei diesen Versuchen wurde eine 1-proz. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen verwendet.

Beim Versuch No. 1 bewirkten bei 37° C 0,02 ccm Filtrat 55 Proz. und 0,016 ccm Filtrat 40 Proz. Hämolyse. In denjenigen Röhrchen, welche bei Zimmertemperatur gehalten worden waren, erwiesen sich zur Erzielung der gleichen Hämolysengrade 0,1 bzw. 0,072 ccm Filtrat erforderlich, indes bei Eiskellertemperatur 0,5 ccm Filtrat, die größte Dosis, welche hierbei zur Anwendung gelangte, nur Spuren von Hämolyse hervorriefen.

Die Wirkung des Streptolysins war demnach bei 37° C 4,5—5mal stärker als bei Zimmertemperatur während bei Eiskellertemperatur das Streptolysin so gut wie unwirksam war.

Der zweite Versuch ergab ungefähr das gleiche Resultat. Bei 37° C hatte nämlich der Zusatz von 0,025 bzw. 0,02 ccm Filtrat 40 bzw. 30 Proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hämolyse zur Folge, indes bei Zimmertemperatur die gleichen Grade der Hämolyse von 0,17 bzw. 0,12 ccm Filtrat bewirkt wurden. In denjenigen Röhrchen, die während der ganzen Versuchszeit im Eiskeller gehalten wurden, traten nach Zusatz von 1 ccm Filtrat nur Spuren von Hämolyse auf.

Das Streptolysin wirkte also in diesem Falle bei 37° C ca. 6mal stärker als bei Zimmertemperatur. Bei Eiskellertemperatur zeigte sich auch in diesem Falle fast keine Giftwirkung.

Bei dieser letzteren Untersuchung wurde auch ein Versuch gemacht, die Giftwirkung des Streptolysins bei längerer Einwirkung von Zimmertemperatur zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl Röhrchen, nachdem sie beschickt und geschüttelt worden waren, 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und erst dann, nach erneutem Umschütteln, in den Eiskeller gebracht.

Hierbei ergaben 0,1 und 0,08 ccm Filtrat 40 bzw. 30 Proz. Hämolyse. Die Wirkung des Streptolysins war also jetzt etwa $1^1/_2$ mal stärker als wenn die Röhrchen nur 2 Stunden bei Zimmertemperatur standen, aber auch jetzt nur $^1/_4$ mal so stark wie bei 37° C.

Aus diesen Versuchen geht somit hervor, daß sich die blutlösende Wirkung des Streptolysins bei verschiedenen Temperaturen sehr verschieden rasch geltend macht.

Die Einwirkung des Streptolysins auf verschiedene Blutarten.

Untersuchungen über die Einwirkung des Streptolysins auf verschiedene Blutarten sind von Levin und Kerner mit hämolysierenden Kulturen, von Besredka und Braun mit Filtraten ausgeführt worden. Der Erstgenannte fand, daß die Blutkörperchen des Kaninchens für die Einwirkung des Streptolysins am ausgesprochensten, Pferdeblutkörperchen am wenigsten empfänglich waren. Zwischen diesen beiden standen, in bezug auf die Resistenz gegenüber dem genannten Gift, die Menschen-, Rinds- und Rattenblutkörperchen, welche drei letzteren sich in dieser Beziehung annähernd gleich verhielten. Kerner hat mit Menschen-, Hunde-, Kaninchen-, Meerschweinchen- und Froschblut gearbeitet und dabei mit Hundeblut die stärkste, mit Menschen- und Froschblut die schwächste Hämolyse erhalten. Besredka konstatierte ebenfalls bei verschiedenen Blutarten eine verschiedene Empfindlichkeit, seine Resultate variierten aber je nach der Art des Serums, dessen er sich zur Darstellung des Streptolysins bediente. Bei den Versuchen Brauns wurden die Kaninchen-, Mäuse- und Menschenblutkörperchen am stärksten angegriffen.

Meinerseits habe ich sowohl mit Kulturen wie sterilen Filtraten verschiedener Art Versuche über die Einwirkung des Streptolysins auf verschiedene Blutarten ausgeführt. Diese Versuche wurden mit 10 verschiedenen Blutarten (Mensch, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Taube) angestellt. In allen Fällen gelangte eine 1-proz. Aufschwemmung zweimal gewaschener Blutkörperchen in Dosen von je 8 ccm zur Anwendung.

Sämtliche Versuche mit Kulturen wurden an ein und demselben Tage ausgeführt, und ebenso fanden gleichzeitig alle Versuche mit Filtrat

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

unter sich gleichzeitig statt, während dagegen zu diesen verschiedenen Versuchskategorien Blut von verschiedenen Individuen verwendet wurde. Die Filtratversuche sind daher auch nicht mit den Kulturversuchen völlig vergleichbar, weil natürlich individuelle Verschiedenheiten in bezug auf die Resistenz des Blutes mitgespielt haben können.

Die bei diesen Versuchen gemachten Beobachtungen habe ich in der Tabelle 17 zusammengestellt, welche somit eine Uebersicht gewährt über die in den einzelnen Fällen auf verschiedene Blutarten ausgeübte Einwirkung des Streptolysins.

Tabelle 17.

Blut von		Mensch	Pferd	Rind	Schaf	Ziege	Schwein	Hund	Kaninchen	Meerschweinchen	Taube
Filtrat v. Pferdeserumbouillonkultur. Stamm B. 45 Proz. Hämolyse	Toxizität	50,0	40,0	50,0	27,0	30,3	71,4	100,5	125,0	50,0	40,0
Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. Stamm B. 40 Proz. Hämolyse	„	7,69	10,0	8,33	5,26	5,56	11,8	16,7	16,7	12,5	5,56
Pferdeserumbouillonkultur. Stamm A. 50 Proz. Hämolyse.	„	23,3	33,3	13,3	7,69	9,09	76,9	55,6	40,0	37,0	25,0
Pferdeserumbouillonkultur. Stamm B. 45 Proz. Hämolyse	„	33,3	37,0	58,8	25,0	25,0	133,0	105,0	50,0	44,4	37,0
Kaninchenserumbouillonkultur. Stamm B. 45 Proz. Hämolyse	„	71,4	50,0	—	25,0	23,3	—	—	105,0	154,0	105,0

Außer den dieser Tabelle zugrunde liegenden Versuchen wurde noch ein Versuch mit einem Filtrat einer Ascitesbouillon-Streptokokkenkultur gemacht. Dieses Filtrat war jedoch schon verhältnismäßig alt und infolgedessen, obwohl es in der Gefrierkammer aufbewahrt worden war, dermaßen abgeschwächt, daß ich das Ergebnis dieses Versuches nicht für zuverlässig genug halte, um es hier ausführlich wiederzugeben; es sei daher nur bemerkt, daß sich hierbei im wesentlichen das gleiche Resultat ergab wie mit Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur.

Die obige Tabelle läßt erkennen, daß sowohl bei Versuchen mit Filtrat als auch bei solchen mit Kultur verschiedene Blutarten gegenüber der Einwirkung des Streptolysins in sehr wechselndem Maße empfindlich waren.

Die Ergebnisse der verschiedenen Versuche boten keine völlige Uebereinstimmung miteinander dar. Ueberhaupt wirkte jedoch das Streptolysin am stärksten auf Kaninchen-, Hunde-, Schweine- und Meerschweinchenblut. Menschen-, Pferde- und Rindsblut reagierte auf die Einwirkung des Giftes in der Regel etwas schwächer als die erstgenannten Blutarten, unter sich aber einigermaßen gleich stark. Das Taubenblut ergab sehr wechselnde Resultate, verhielt

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich aber dem Streptolysin gegenüber am ehesten wie Pferdeblut. Am unempfindlichsten war jedenfalls das Blut der Ziege und besonders das des Schafes. Von sämtlichen untersuchten Blutarten erwies sich die letztgenannte in der Regel am resistentesten gegen die Einwirkung des Streptolysins.

Außer in bezug auf die Empfindlichkeit für die Streptolysinwirkung boten die einzelnen Blutarten bei diesen Versuchen auch in sonstiger Hinsicht eine merkbare Verschiedenheit dar. Bei meinen Untersuchungen über das Streptolysin habe ich regelmäßig gefunden, daß die Pferdeblutkörperchen, wenn sie der durch Streptolysin bewirkten Hämolyse zum Opfer fallen, auch mehr oder weniger verfärbt werden, so daß die Farbe des Inhaltes der Blutröhrchen einen mehr oder weniger ausgesprochenen Stich ins Bräunliche annimmt. Diese Verfärbung trat nahezu bei allen meinen Versuchen, unabhängig von der Art des hierbei angewandten Streptolysins, ein. Je hochgradiger die Hämolyse, um so ausgesprochener war in der Regel die Braunfärbung der Flüssigkeit.

Die gleiche Beobachtung habe ich im Beginne dieser Arbeit in Bezug auf Schafblut gemacht, dessen ich mich bei gewissen vorbereitenden Versuchen bediente. Bei den jetzt in Rede stehenden vergleichenden Versuchen mit verschiedenen Blutarten zeigte sich, daß eine derartige Verfärbung auch bei Anwendung einiger anderen Blutarten eintrat. Durch Einwirkung von Filtrat sowohl von Pferdeserumbouillon- als auch von Kaninchenserumbouillon-Streptokokkenkulturen wurde bei Versuchen mit Pferde-, Rinds-, Schaf- und Ziegenblut die in den Röhrchen enthaltene Flüssigkeit in hohem Grade, bei Versuchen mit Menschen-, Schweine-, Hunde-, Kaninchen- und Meerschweinchenblut dagegen nicht in nennenswertem Maße verfärbt. Taubenblut wurde durch Einwirkung von Pferdeserumbouillonkulturfiltrat verfärbt, beim Versuch mit Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur wurde aber eine Verfärbung auch des Taubenblutes beobachtet.

Ein Unterschied in betreff der Einwirkung des Streptolysins auf verschiedene Blutarten machte sich endlich auch darin bemerkbar, daß, bei Versuchen mit gewissen Blutarten, in einem Teil der Röhrchen, wo nur eine unbeträchtliche Hämolyse vorkam, eine deutlich ausgeprägte Agglutination der Blutkörperchen konstatiert wurde. Bei Versuchen mit Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur war dies der Fall mit Blutkörperchen des Menschen, des Schweines und des Meerschweinchens, bei den mit Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur angestellten Versuchen aber nur mit Schweineblutkörperchen. Bei Versuchen mit den übrigen Blutarten wurde keine solche Agglutination der Blutkörperchen wahrgenommen.

Die Löslichkeit des Streptolysins in Aether.

Bei Untersuchungen, die ich in der Absicht ausführte, die Einwirkung verschiedener Stoffe auf hämolysierende Filtrate von Streptokokkenkulturen zu erforschen, ergab sich, daß ein derartiges Filtrat nach Schütteln mit Aether bedeutend schwächer hämolytisch wirkte, als zuvor. Da dieses Verhaltens darauf hinzudeuten schien, daß die im Streptolysin enthaltene hämolysierende Substanz in Aether löslich sei, so habe ich, um über diese Frage Aufschluß zu erlangen, mit Filtraten von Pferde-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

serumbouillon-, Kaninchenserumbouillon- und Ascitesbouillon-Streptokokkenkulturen eine Reiche von Versuchen angestellt.

Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß das betreffende Filtrat mit reichlicher Menge Aether kräftig geschüttelt wurde. Sodann wurde der Aether vom Filtrat abgeschieden und auf dem Wasserbade bei ca. 40° C verdampft, worauf der zurückgebliebene Aetherextrakt mit 0,9-proz. NaCl-Lösung emulgiert wurde. Sowohl das Filtrat als der Aetherextrakt wurde sodann auf sein hämolytisches Vermögen untersucht.

Bei Versuchen mit Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur erwies sich der Aetherextrakt stets hämolytisch wirksam, indes das Filtrat nachher bedeutend schwächer hämolysierte als zuvor.

Das gleiche Resultat erhielt ich auch bei Versuchen mit dem Filtrat einer Ascitesbouillonkultur sowie auch bei einem Versuche mit dem Filtrat einer Kaninchenserumbouillonkultur. Die Untersuchung dieses letzteren Filtrates ergab jedoch in verschiedenen Fällen wechselnde Resultate, indem nach Schütteln mit Aether in der Regel weder der Aetherextrakt noch das Filtrat hämolytisch wirkte oder nur das letztere noch ein schwaches hämolytisches Vermögen aufwies. Möglicherweise haben diese verschiedenen Resultate darauf beruht, daß das angewendete Filtrat von vornherein recht schwach blutlösend wirkte und infolgedessen leicht inaktiviert wurde.

Aus diesen Versuchen läßt sich jedoch deutlich entnehmen, daß die im Streptolysin vorfindliche hämolysierende Substanz in Aether löslich ist und sich durch Behandlung mit dieser Flüssigkeit aus Kulturfiltraten extrahieren läßt.

Indessen ist es mir nicht gelungen, in dieser Weise das Hämolysin aus den vor mir angewendeten Filtraten vollständig zu extrahieren. Obwohl Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur 2—3 Stunden lang mit dem wiederholt gewechselten, mehrfachen Volumen Aether geschüttelt wurde, blieb es dennoch schwach hämolytisch; doch nahm hierbei sein hämolytisches Vermögen in sämtlichen Versuchen um ca. 90 Proz. ab.

Die Gesamtmenge des in dem Aetherextrakt und in dem mit Aether behandelten Filtrat enthaltenen Hämolysins entsprach nicht vollständig der ursprünglichen Menge.

Die Inaktivierung des Streptolysins bei verschiedenen Temperaturen.

Das von Besredka aus Serumkulturen dargestellte Streptolysin erlitt bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur nur allmählich eine Abschwächung. Nach Ablauf von 15 Tagen war es jedoch schon sehr schwach, und nach 20 Tagen konnten mit demselben nur noch Spuren von Hämolyse erzielt werden. Auch bei mehrtägiger Aufbewahrung bei 37° C trat eine erhebliche Abschwächung ein. Dagegen wurde die Toxizität durch Erhitzung auf 55—56° C während einer halben Stunde fast gar nicht, und durch ebensolange Erhitzung auf 65° C nur in geringem Maße herabgesetzt. Bei 10-stündiger Erhitzung auf 55° C sowie durch 2-stündige auf 70° C erfolgte eine gänzliche Zerstörung dieses Streptolysins.

Andere Forscher haben das Streptolysin bedeutend labiler gefunden. Nach Landsteiner werden stark hämolytisch wirksame Filtrate schon

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

durch viertelstündige Erhitzung auf 55° C hochgradig abgeschwächt oder inaktiv. Kerner gibt an, daß das Streptolysin gegen Erhitzung nur geringe Widerstandsfähigkeit besitzt, Schlesinger, daß dasselbe durch Erhitzung auf 47—48° C während einer halben Stunde in hohem Grade abgeschwächt und durch Erhitzung auf 60° C während einer Viertelstunde vollständig zerstört wird. Braun, der mit Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur arbeitete, konstatierte dabei, daß das genannte Filtrat durch 6-stündige Aufbewahrung bei Zimmertemperatur eine starke Abschwächung seines hämolytischen Vermögens erfuhr, während es bei Eiskellertemperatur in der gleichen Zeit nur in unerheblichem Maße abgeschwächt wurde und sich auch nach einigen Tagen noch etwas hämolytisch wirksam erwies. Eine 2-stündige Erwärmung auf 37° C bewirkte eine bedeutende Herabsetzung der Toxizität, und eine 6-stündige Erwärmung auf diese Temperatur führte die vollständige Zerstörung des Streptolysins herbei. In der Regel wurde dieses auch durch $^1/_2$-stündige Erhitzung auf 60° C gänzlich inaktiviert. M'Leod fand, daß aus Pferdeserumbouillonkultur dargestelltes Streptolysin auf Eis während 8—10 Stunden unverändert blieb, bei längerer Aufbewahrung aber abgeschwächt wurde. Bei Zimmertemperatur erfolgte in 15 Stunden eine nahezu vollständige Inaktivierung dieses Lysins, und bei 37° C nahm die Giftwirkung schon in einer halben Stunde bedeutend ab. Bei 49° C wurde diese in 30 Minuten auf $^1/_{15}$ reduziert, und bei 55° C trat in derselben Zeit eine totale Zerstörung des Streptolysins ein.

Zur Ermittelung, wie rasch das Streptolysin bei verschiedenen Temperaturen inaktiviert wird, habe auch ich eine beträchtliche Anzahl Versuche angestellt. Diese wurden mit Filtraten von Kulturen des Stammes B, die in Pferdeserumbouillon (1 + 1), Kaninchenserumbouillon (1 + 9) und Ascitesbouillon (1 + 2) gewachsen waren, ferner — wo dies zweckmäßig geschehen konnte — auch mit hämolysierenden Kulturen ausgeführt. Die verschiedenen Temperaturen, deren Einwirkung auf die Toxizität des Streptolysins ich zu konstatieren versuchte, waren Zimmertemperatur (18—20° C), Thermostattemperatur (37° C), + 50—75° C, ferner Eiskellertemperatur (+ 4 – 5° C) sowie —16° C. Endlich habe ich geprüft, welchen Einfluß Erhitzung auf 100° C auf den hämolysieren den Aetherextrakt vom Filtrat einer Pferdeserumbouillonkultur hatte.

Meine hierbei gemachten Beobachtungen sollen hier nachstehend — für jede der betreffenden Temperaturen besonders — kurz wiedergegeben werden.

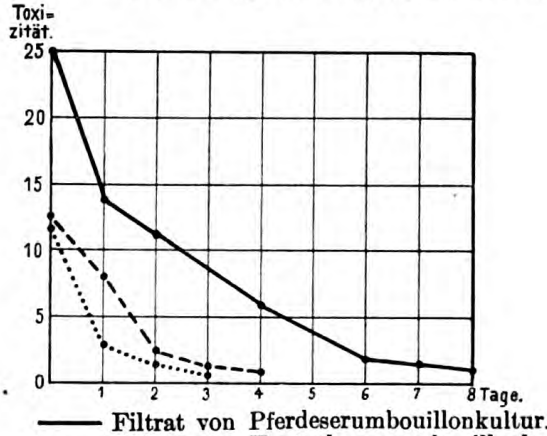
Aufbewahrung bei Zimmertemperatur.

Die auf die Inaktivierung des Streptolysins bei Zimmertemperatur bezüglichen Versuche wurden mit sterilen Filtraten ausgeführt. Diese wurden je während der Dauer des Versuches im Dunkeln anfbewahrt, und ihre Reinheit wurde während der ganzen Versuchsdauer genau kontrolliert.

Die mit verschiedenen Proben desselben Filtratschlages vorgenommenen Untersuchungen ergaben in der Hauptsache gleiche Resultate, weshalb mir ein ausführlicher Bericht über diese sämtlichen Versuche überflüssig erscheint. Ich habe daher in Fig. 6 nur die mit je einer Probe der verschiedenartigen von mir zur Anwendung gebrachten Kulturfiltrate gewonnenen Ergebnisse graphisch dargestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 6.
Inaktivierung des Streptolysins bei Zimmertemperatur.



——— Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.
– – – – Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.
····· Filtrat von Ascitesbouillonkultur. 50 Proz. Hämolyse.

Wie die Figur ersehen läßt, hatte in allen den untersuchten Filtraten die Toxizität schon binnen 24 Stunden bedeutend abgenommen. Das Filtrat der Pferdeserumbouillonkultur büßte in 8 Tagen, das Filtrat der Kaninchenserumbouillonkultur in 4 Tagen und dasjenige der Ascitesbouillonkultur in 3 Tagen sein Blutlösungsvermögen nahezu vollständig ein.

Ein Vergleich der verschiedenen Filtrate untereinander wird in gewissem Maße dadurch erschwert, daß hier, ebenso wie bei den übrigen Temperaturversuchen, die Toxizität der verschiedenen Filtrate von vornherein ungleich groß und der beobachtete Hämolysegrad nicht in allen Fällen der gleiche war. Doch scheint aus meinen Versuchen hervorzugehen, daß das Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur resistenter ist als die übrigen.

Aufbewahrung im Eiskeller (4—5° C).

Die Versuche über die Haltbarkeit des Streptolysins bei Eiskellertemperatur wurden teils mit sterilen Filtraten, teils mit solchen Filtraten ausgeführt, die durch Filtration mit Berkefeld-Filtern gewonnen und nicht absolut steril waren. Die letzteren enthielten jedoch so geringe Mengen Streptokokken, daß diese keinen Einfluß auf die Resultate haben konnten, zumal in Anbetracht der niedrigen Temperatur, bei der die Filtrate in diesem Falle aufbewahrt wurden. In der Tat konnte auch nicht im Verlaufe des Versuches irgendein Wachstum der Streptokokken in den Filtraten wahrgenommen werden.

Die je zur Untersuchung bestimmten Proben wurden im Eiskeller entnommen, so daß das Streptolysin während der ganzen Versuchsdauer bei gleicher Temperatur gehalten wurde.

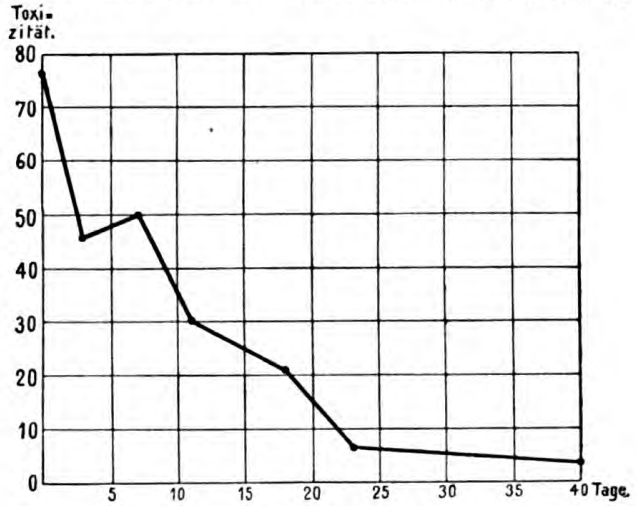
Die Ergebnisse einer Versuchsreihe, mit einer Probe von jeder den angewandten Filtratarten, habe ich in der Tabelle 18 zusammengestellt, und außerdem finden sich in Fig. 7 und 8 die bei einer zweiten Versuchsreihe gewonnenen Resultate in graphischer Darstellung wiedergegeben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 18.

Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur. 55 Proz. Hämolyse		Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse		Filtrat von Ascitesbouillonkultur. 45 Proz. Hämolyse	
Anzahl Tage im Eiskeller	Toxizität	Anzahl Tage im Eiskeller	Toxizität	Anzahl Tage im Eiskeller	Toxizität
0	83,3	0	12,5	0	12,5
1	83,3	2	10,0	1	10,5
3	45,5	4	5,9	4	4,6
7	33,3	6	4,4	6	4,2
8	36,4	8	2,7	8	4,2
14	23,3	10	3,6	13	3,0
18	25.0	15	1,3	17	1,8
24	12,5	—	—	—	—
30	8,3	—	—	—	—
41	7,1	—	—	—	—

Fig. 7.
Inaktivierung des Streptolysins bei Aufbewahrung im Eiskeller (4—5° C).
Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur. 55 Proz. Hämolyse.



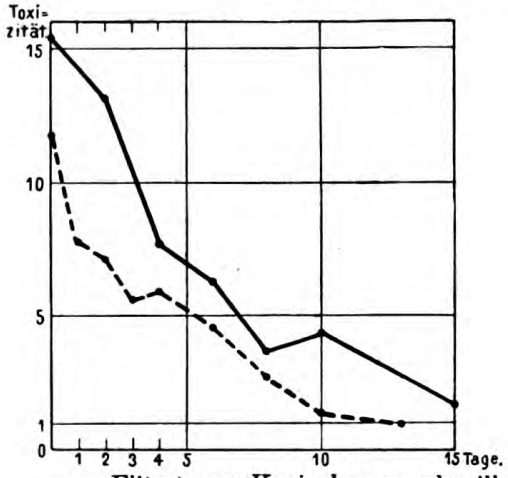
Auch bei Aufbewahrung im Eiskeller nahm die Giftwirkung ziemlich rasch, wenngleich bedeutend langsamer als bei Zimmertemperatur, ab. Schon binnen 24 Stunden konnte eine beträchtliche Abschwächung der Toxizität konstatiert werden. Bei dem in der Tabelle 18 wiedergegebenen Versuche mit dem Filtrat einer Pferdeserumbouillonkultur erwies sich zwar nach 24-stündiger Aufbewahrung im Eiskeller das Filtrat ebenso stark hämolysierend wie zuvor. Bei einem anderen Versuche dagegen zeigte in derselben Zeit die Toxizität des Filtrates einer ebensolchen Kultur eine Abschwächung um 20,6 Proz.

Aus Kaninchenserum- oder Aszitesbouillonkulturen gewonnenes Streptolysin wurde bei Eiskellertemperatur in 13—17 Tagen so gut wie vollständig inaktiviert, während aus Pferdeserumboillonkultur bereitetes Steptolysin noch nach Ablauf von 6 Wochen schwach hämolytische Eigen-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schaft zeigte. Dieses letzterwähnte Streptolysin war also auch bei Eiskellertemperatur bedeutend resistenter als die übrigen.

Fig. 8.
Inaktivierung des Streptolysins bei Aufbewahrung im Eiskeller.



—— Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. 40 Proz Hämolyse.
- - - Filtrat von Ascitesbouillonkultur. 50 Proz. Hämolyse.

Außer diesen oben angeführten Versuchen mit Filtraten habe ich auch verschiedene solche angestellt, um den Einfluß zu studieren, den die Aufbewahrung im Eiskeller auf das hämolytische Vermögen in verschiedenen Nährböden wachsender Streptokokkenkulturen ausübt. Die hierbei gewonnenen Resultate scheinen mir jedoch ein zu geringes Interesse darzubieten, um hier ausführlich wiedergegeben zu werden. Doch verdient, wie mir scheint, als Ergebnis dieser Versuche hervorgehoben zu werden, daß auch die Toxizität derartiger Kulturen bei Aufbewahrung im Eiskeller binnen kurzem eine bedeutende Abschwächung erfährt. Die Inaktivierung des Hämolysins vollzog sich immerhin in Kulturen bedeutend langsamer als in den entsprechenden Filtraten. Bei mehreren Versuchen erwiesen sich demgemäß die Kulturen noch nach 2—3 Tagen ebenso stark blutlösend wie zu Beginn des Versuches. Am resistentesten waren Pferdeserumbouillonkulturen.

Aufbewahrung in der Gefrierkammer (— 16° C).

Bei diesen Versuchen gelangten sowohl Filtrate verschiedenartiger Kulturen als auch in verschiedenen Nährböden wachsende hämolysierende Kulturen zur Anwendung. Das Untersuchungsmaterial wurde in kleinen Portionen auf eine Menge einzelner Behälter verteilt, welche sodann gleichzeitig in die Gefrierkammer gebracht wurden. Aus dieser wurde zu jedem Versuch eine neue Probe geholt, welche unmittelbar nachdem das gefrorene Lysin aufgetaut war, untersucht wurde.

Bei der Untersuchung gleichartiger, zu verschiedenen Zeiten aus der Gefrierkammer geholter Proben ergaben sich nicht immer untereinander völlig übereinstimmende Resultate. Es zeigte sich nämlich häufig, daß eine später entnommene Probe etwas stärker hämolytisch wirkte als eine frühere. Wahrscheinlich hat dies darauf beruht, daß die in ver-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schiedenen Behältern aufbewahrten Proben obwohl gleichzeitig in die Gefrierkammer gestellt, sich doch aus irgendeinem Grunde verschieden rasch abkühlten, und daß hierdurch das Streptolysin, vor dem Gefrieren, in einem Teil der Fälle eine stärkere Abschwächung erleiden konnte, als in anderen.

Aus diesen meinen Untersuchungen ging hervor, daß Filtrate von verschiedenen Kulturen im gefrorenen Zustande in der Regel 3—4 Tage ohne nennenswerte Abschwächung aufbewahrt werden können. Zuweilen nahm jedoch die Toxizität schon in kürzerer Zeit als 3 Tagen bedeutend ab, andererseits aber konnte es sich auch während erheblich längerer Zeit unverändert erhalten. So erwies sich z. B. in einem Falle das Filtrat einer Pferdeserumbouillonkultur nach Ablauf von 14 Tagen noch ebenso stark hämolytisch wie zu Beginn des Versuches.

Allmählich trat immerhin auch bei dieser Temperatur, wiewohl noch bedeutend langsamer als bei Eiskellertemperatur, eine beträchtliche Abschwächung des Streptolysins ein.

Sämtliche Filtrate, in bezug auf welche der betreffende Versuch lange genug ausgedehnt wurde, waren noch nach Ablauf von 100—110 Tagen deutlich hämolytisch wirksam. Indessen hatte hierbei die Toxizität um 58—78 Proz. abgenommen.

Filtrate von Pferdeserumbouillon- und Ascitesbouillonkulturen zeigten nahezu gleiche Resistenz, während Filtrate von Kaninchenserumbouillonkulturen viel rascher abgeschwächt wurden als die beiden ersteren. Auch in gefrorenem Zustande behielten die Kulturen ihr blutlösendes Vermögen besser bei als die je entsprechenden Filtrate.

Erwärmung auf 37° C.

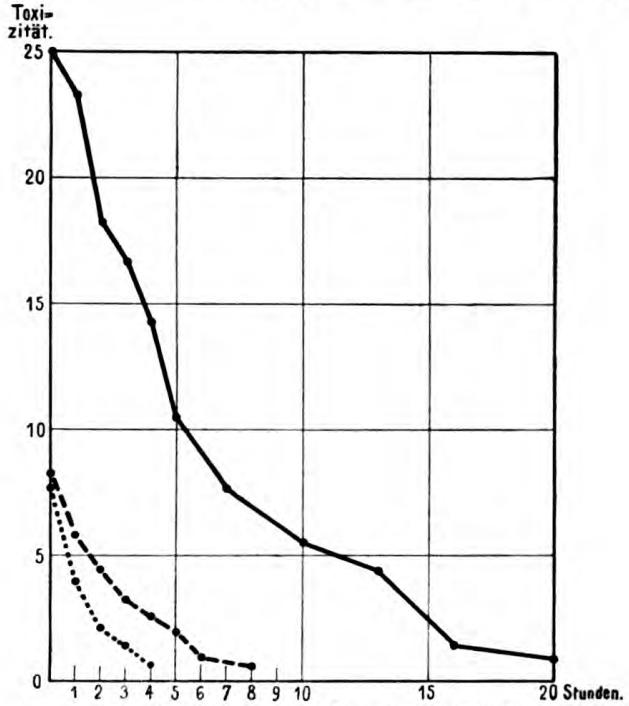
Die bei diesen Versuchen zur Anwendung gelangenden sterilen Filtrate wurden in der Weise auf 37° C erwärmt, daß die Flasche, worin die betreffende Probe während des Versuches aufbewahrt wurde, unter fortwährendem Umschütteln, in ein auf ca. 70° C erwärmtes Wasserbad getaucht wurde, bis die in der Flasche befindliche Flüssigkeit gebührend erwärmt worden war. Auf diese Weise fand die Erwärmung jedenfalls sehr rasch statt. In denjenigen Fällen, wo der Versuch über längere Zeit als 12 Stunden ausgedehnt werden mußte, wurden zwei gesonderte Proben desselben Filtrates angewendet, von denen die eine 12 Stunden später als die andere erwärmt wurde. Diese Anordnung erschien deshalb geboten, weil es ja sonst kaum möglich gewesen wäre, während des ganzen Verlaufes des Versuches mit gebührend kurzen Zwischenzeiten die zur Untersuchung erforderlichen Proben zu entnehmen. Irgendwelcher Nachteil schien von diesem Verfahren nicht herzurühren, denn die Untersuchung der resp. Proben, welche von diesen beiden je zu demselben Versuche gehörenden Portionen eines gewissen Filtrates entnommen wurden, ergab untereinander völlig übereinstimmende Resultate.

Zum Zweck der Untersuchung wurden die Proben anfangs allstündlich entnommen; später — als die Inaktivierung des Streptolysins in langsamerem Tempo fortschritt — erfolgte die Entnahme mit etwas längeren Zwischenzeiten, deren bei den einzelnen Versuchen etwas wechselnde

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Länge nach Erfahrungen bemessen wurde, welche bei früheren Versuchen der gleichen Art gewonnen worden waren.

Fig. 9.
Inaktivierung des Streptolysins bei 37° C.



Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur. 45 Proz. Hämolyse.
Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.
Filtrat von Ascitesbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.

Fig. 9 veranschaulicht die Ergebnisse einer Versuchsreihe, welche je eine Probe von einem jeden der zur Anwendung gelangten verschiedenen Filtrate umfaßt.

In einem anderen Filtrat einer Pferdeserumbouillonkultur vollzog sich die Inaktivierung des Streptolysins bei 37° C etwas langsamer, indem dieses noch nach Ablauf von 24 Stunden schwach hämolysierte. Dasselbe war auch der Fall mit einer anderen, von einer Ascitesbouillonkultur herrührenden Probe, deren Toxizität in 6 Stunden nur um 84 Proz. herunterging.

Erwärmung auf 37° C beschleunigte somit in hohem Grade die Inaktivierung des Streptolysins. Filtrat von Ascitesbouillonkultur wurde in 6—7 Stunden, Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur in ca. 9 Stunden und solches von Pferdeserumbouillonkultur in 20—24 Stunden so gut wie vollständig inaktiviert.

Die bei den verschiedenen Versuchen wechselnde ursprüngliche Toxizität des Streptolysins erschwert ja etwas einen Vergleich der verschiedenen Filtrate untereinander, allein aus Fig. 9 geht doch deutlich hervor, daß sich die Inaktivierung, unabhängig hiervon, in verschiedenen Filtraten verschieden rasch vollzog, indem Filtrat von Ascitesbouillonkultur die geringste und sol-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ches von Pferdeserum-Bouillonkultur die beträchtlichste Resistenz darbot.

Erhitzung auf 50 bis 75° C.

Die Versuche wurden folgendermaßen ausgeführt:

Die streptolysinhaltige Flüssigkeit wurde in ein großes Reagensgläschen gefüllt und sodann dadurch auf die bestimmte Temperatur erwärmt, daß das Reagensglas unter stetiger Umrührung in einem Glase gehalten wurde, welches mit flüssigem auf 105 bis 110° C erhitztem Paraffin gefüllt war. Die Temperatur des Streptolysins wurde durch einen in die betreffende Flüssigkeit getauchten Thermometer kontrolliert, mittels dessen diese unausgesetzt umgerührt wurde, damit ihre Durchwärmung gleichmäßig erfolgen sollte. In dieser Weise stieg die Temperatur der streptolysinhaltigen Flüssigkeit sehr rasch auf die bestimmte Höhe; sobald diese erreicht war, wurde das Reagensglas mit einem Korkpfropfen geschlossen und in ein auf dieselbe Temperatur erwärmtes Wasserbad gestellt, welches mittels Toluolregulators und Umrührers bei konstanter Temperatur erhalten wurde. Die im Verlaufe der verschiedenen Versuche beobachteten Abweichungen von der beabsichtigten Temperatur betrugen höchstens 0,1° C. Bei der Mehrzahl der Versuche konnten indessen nicht einmal Ungleichmäßigkeiten von dieser Größe wahrgenommen werden. Die mit gewissen Zwischenzeiten entnommenen Proben wurden mittels kalten Wassers rasch abgekühlt und möglichst bald untersucht.

Bei jedem Versuche wurde, vor der Erhitzung, von dem zur Anwendung gelangenden Streptolysin eine Probe entnommen, um für jeden einzelnen Fall auf ihren Toxizitätsgrad geprüft zu werden.

Die zu diesen Versuchen dienenden Filtrate von Pferde- bzw. Kaninchenserum-Bouillonkulturen waren durch Filtration mit Berkefeld-Filtern gewonnen. Diese Filtrate waren nicht absolut steril, enthielten aber doch so geringe Mengen Streptokokken, daß diese, in Anbetracht der verhältnismäßig hohen Temperatur, auf die das Streptolysin erhitzt wurde, sowie der kurzen Dauer des Versuches, die Versuchsresultate in keinem nennenswerten Maße beeinflussen konnten.

Sämtliche zu je einer Reihe gehörenden Versuche wurden mit Proben eines und desselben Filtrates sowie unmittelbar nacheinander, und zwar bei Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur binnen 4 und bei Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur binnen 3 Tagen ausgeführt. Nichtsdestoweniger hat die Stärke des Streptolysins bei den einzelnen Versuchen derselben Reihe etwas variiert.

Mit Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur wurden Versuche über die Inaktivierung des Streptolysins bei 7 verschiedenen Temperaturen, nämlich bei 54,7°, 59,9°, 62,4°, 65,0°, 67,3°, 69,9° und 74,9° C angestellt. Die Untersuchung wurde dadurch erschwert, daß das im Filtrat enthaltene Serum bei Erhitzung auf die höchsten Temperaturen zum Teil koagulierte. Bei Erhitzung auf 74,9° C bildeten sich im Filtrat verhältnismäßig große Gerinnsel, welche der Untersuchung der entnommenen Proben nicht geringe Schwierigkeiten entgegensetzte; in den übrigen Fällen aber rief die Gerinnung des Serums nur eine Opaleszenz der Flüssigkeit hervor, ohne daß größere Gerinnsel beobachtet wurden. Die bei Erhitzung auf 74,9° C erlangten Resultate können daher nicht als ebenso sicher gelten wie die übrigen; doch habe ich der Vollständig-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

keit halber auch sie anführen wollen. Das von mir bei diesen Versuchen angewandte Streptolysin reagierte bei Prüfung mit Lackmuspapier deutlich alkalisch. Um den Grad dieser Alkaleszenz mit voller Exaktheit festzustellen, habe ich nach der von S. P. L. Sörensen beschriebenen elektrometrischen Methode die Wasserstoffionkonzentration der betreffenden Flüssigkeit bestimmt. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchung betrug der Wasserstoffionexponent, p_H, dessen Anwendung zum Ausdruck für den Alkaleszenz- bzw. Säuregrad S. P. L. Sörensen vorgeschlagen hat, in diesem Lysin 8.24[1]). Das Streptolysin war somit recht stark alkalisch, da ja der Wasserstoffionexponent neutraler Lösungen 7.07 beträgt.

Die Resultate dieser Versuche sind in der Tabelle 19 zusammengestellt und in der Hauptsache in Fig. 10 graphisch wiedergegeben. Die unter der Rubrik 0 Minuten angeführten Resultate beziehen sich auf die je vor der Erhitzung entnommene Probe.

Tabelle 19.

54,7° C		59,9° C		62,4° C		65,0° C		67,3° C		69,6° C		74,9° C	
Anzahl Minuten	Toxizität[2])	Anzahl Minuten	Toxizität	Anzahl Minuten	Toxizität	Anzahl Minuten	Toxizität	Anzahl Minuten	Toxizität	Anzahl Minuten	Toxizität	Anzahl Minuten	Toxizität
0	47,6	0	62,5	0	90,9	0	58,8	0	90,9	0	58,8	0	62,5
5	58,8	8	50,0	5	76,9	5	62,5	2	100,0	2	62,5	2	5,0
10	50,0	15	47,6	10	58,8	10	40,0	4	83,3	4	45,5	4	2,5
15	41,7	20	37,0	15	43,5	15	27,0	7	66,7	7	29,4	6	1,5
25	36,4	30	23,3	25	25,0	25	12,5	10	45,5	10	20,0	—	—
35	28,6	40	14,3	35	11,8	—	—	14	29,4	14	12,5	—	—
50	21,7	55	6,3	50	2,9	—	—	20	16,7	—	—	—	—
70	13,3	70	2,5	—	—	—	—	30	5,0	—	—	—	—
90	7,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120	2,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Bei vier von diesen Versuchen war das Lysin in der ersten, nach der Erhitzung entnommenen Probe stärker hämolytisch als vor der Erhitzung. Die gleiche Beobachtung habe ich auch bei gewissen anderen, weiter unten zu besprechenden Erhitzungsversuchen gemacht.

Aus den hier in Rede stehenden Versuchen geht hervor, daß die Inaktivierungsgeschwindigkeit des Streptolysins mit der Erhitzungstemperatur steigt, indem die Toxizität um so rascher abnahm, je höher die Erhitzungstemperatur war. So wurde das Streptolysin z. B. bei 74,9° in 4 Minuten ebenso stark abgeschwächt wie bei 59,9° in 70 Min., desgleichen bei 69,6° in 14 Min. ebenso stark wie bei 65° in 25 Min. Nahezu vollständig inaktiviert wurde dieses Streptolysin bei 54,7° in 120 Min., bei 59,9° in 70 Min., bei 62,4° in 50 Min., bei 65° in 40 Min., bei 67,3° in 30 Min. und bei 74,9° in 6 Min.

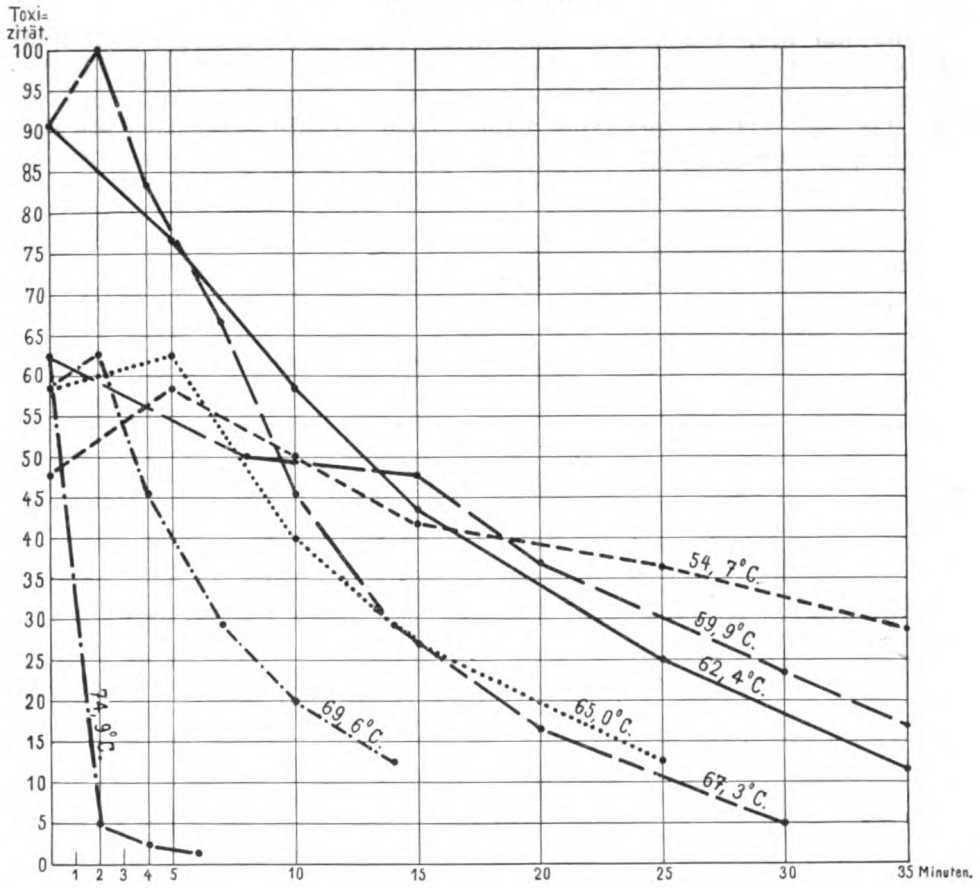
Selbst eine Temperaturdifferenz von nur 2,5° C hatte einen deutlichen Einfluß auf die Inaktivierungsgeschwindigkeit.

1) S. P. L. Sörensen definiert den Begriff Wasserstoffionexponent folgendermaßen: „Unter dem Wasserstoffionexponenten, p_H, einer Lösung ist der Briggsche Logarithmus des reziproken Wertes des auf Wasserstoffionen bezogenen Normalitätsfaktors der Lösung zu verstehen".

2) Der beobachtete Hämolysegrad betrug bei sämtlichen Versuchen 40 Proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 10.
Inaktivierung des Streptolysins bei Erhitzung. Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.



Die Abnahme der Giftwirkung des Streptolysins scheint in diesen Versuchen, soweit sich dies ohne genaue mathematische Berechnung beurteilen läßt, im wesentlichen nach denselben Regeln zu geschehen, welche von Famulener und Madsen bei ähnlichen Versuchen mit Vibriolysin, Tetanolysin und hämolytischem Ziegenserum beobachtet worden sind.

Versuche über den Einfluß der Erhitzung auf Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur wurden bei 5 verschiedenen Temperaturen mit je etwa 5-gradiger Abstufung, nämlich bei 50,6°, 54,7°, 59,8°, 64,9° und 69,7° C, angestellt. Die Untersuchung wurde hierbei gar nicht durch Gerinnung des Serums gestört, denn es wurden keine größeren Gerinnsel beobachtet; bei den höchsten hier angewendeten Temperaturen entstand nur eine unerhebliche Opaleszenz der Flüssigkeit.

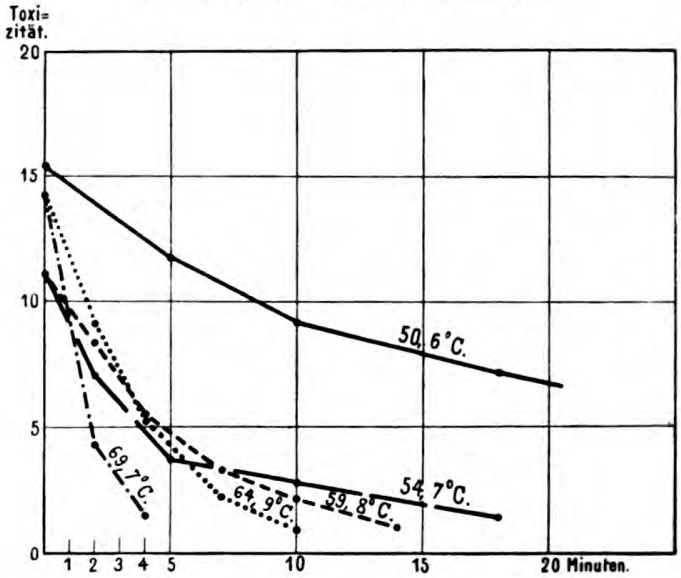
Das zu diesen Versuchen benutzte Filtrat reagierte bei Untersuchung mit Lackmuspapier schwach alkalisch. Bei Bestimmung der Wasserstoffionkonzentration des Filtrates nach der vorstehend angeführten Methode ergab sich ein Wasserstoffionexponent, p_H, von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7,87. Auch dieses Filtrat war somit deutlich alkalisch, doch war dies in bedeutend geringerem Maße der Fall als bei dem zu den vorhin beschriebenen Erhitzungsversuchen gebrauchten Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur.

Die bei den Versuchen mit Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur gemachten Beobachtungen sind im wesentlichen in Fig. 11 graphisch dargestellt. Als Ergänzung hierzu sei angeführt, daß die Toxizität der auf 50,6° C erhitzten Probe nach 30 Min. 4,6, nach 45 Min. 2,8 und nach 65 Min. 1,1 betrug. Die für 0 Min. angegebene Toxizität ist die Toxizität der vor der Erhitzung entnommenen Probe.

Fig. 11.
Inaktivierung des Streptolysins bei Erhitzung. Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur. 40 Proz. Hämolyse.



Bei diesen Versuchen vollzog sich, wie aus der Figur ersichtlich ist, die Inaktivierung des Streptolysins in der Hauptsache nach denselben Regeln wie bei den früher angeführten Erhitzungsversuchen. Auch hier erfolgte sie um so rascher, je höher die Erhitzungstemperatur war. Beispielsweise wurde das Streptolysin bei 69,7° in 2 Min. um ebensoviel abgeschwächt wie bei 50,6° in 30 Min., bei 64,9° binnen 8 Min. um ebensoviel wie bei 50,6° in 55 Min.; bei 59,8° ergab sich in 14 Min. eine beträchtlichere Abnahme der Toxizität als bei 54,7° in 18 Minuten.

Bei 50,6° erwies sich dieses Filtrat noch nach 65 Min., bei 54,7° nach 28 Min., bei 59,8° nach 14 Min., bei 64,9° nach 10 Min. und bei 69,7° nach 4 Min. schwach hämolytisch.

Die Erhöhung der Versuchstemperatur um 5° hat die Inaktivierung dieses Streptolysins stark beschleunigt.

Ein direkter Vergleich der bei Erhitzung dieser beiden verschiedenen Filtrate gemachten Beobachtungen wird durch die große Verschiedenheit ihrer resp. Initialtoxizität in beträchtlichem Maße erschwert. Doch läßt eine eingehendere Prüfung der Versuchsresultate erkennen, daß das aus Pferdeserumbouillonkultur gewonnene Streptolysin

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gegen Erhitzung bedeutend resistenter war als das aus Kaninchenserumbouillonkultur dargestellte. Bei 59,8° erlitt die Toxizität des letzteren in 2 bzw. 14 Min. eine Abschwächung um 25 bzw. 90 Proz., während bei 59,9° eine Toxizitätsabnahme des Pferdeserum-Streptolysins um 24 Proz. erst in 15 Min. erfolgte, und eine solche um 90 Proz. 55 Min. in Anspruch nahm.

Außer den bisher berührten Erhitzungsversuchen habe ich auch mit einem aus Ascitesbouillonkultur des Stammes B gewonnenen Streptolysin ebensolche Versuche angestellt. Dieses Streptolysin wurde indessen nicht in der gleichen Weise dargestellt wie das bei den oben angeführten Versuchen benutzte, sondern in der Weise, daß die Kultur durch doppeltes Filtrierpapier filtriert, das Filtrat kräftig mit Toluol geschüttelt und sodann das letztere wieder abgeschieden wurde. Die Ergebnisse dieser Versuche waren jedoch sehr unregelmäßig, weshalb nur in größter Kürze einige derselben angeführt seien.

Bei Erhitzung auf 50° C erfolgte in einem Falle in 5 Minuten eine Abschwächung dieses Streptolysins um 62,7 Proz. und in 10 Minuten um 67,2 Proz. Nach Ablauf von 15 Minuten hatte dasselbe sein Blutlösungsvermögen so gut wie vollständig eingebüßt.

Eine andere Probe desselben Filtrates verlor bei 50° C binnen 1 Minute 78 Proz. und in 2 Minuten 84 Proz. seiner Toxizität und wurde in 6 Minuten so gut wie vollständig inaktiviert. Dieselbe Probe wurde bei 45° C nahezu ebenso rasch abgeschwächt.

Irgendwelche sicheren Schlußfolgerungen lassen sich natürlich aus diesen Versuchen nicht ableiten. Immerhin deuten die bei denselben erlangten Resultate darauf hin, daß das aus Ascitesbouillonkultur gewonnene Streptolysin bedeutend thermolabiler sei als das aus Pferde- oder Kaninchenserumbouillonkultur erhaltene.

Erhitzung auf 100° C.

Wie bereits erwähnt, ist es mir gelungen, aus Filtraten von Streptokokkenkulturen mittels Aethers Hämolysin zu extrahieren. Nachdem ich durch vorbereitende Untersuchungen gefunden hatte, daß dieser Aetherextrakt bedeutend thermostabiler war als das betreffende Filtrat, habe ich verschiedene Versuche angestellt, um die Widerstandsfähigkeit des ersteren gegen Erhitzung zu ermitteln. Hierbei fand ich, daß ein in 0,9-proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmter derartiger Extrakt, ohne eine Abschwächung seines hämolytischen Vermögens zu erleiden, während 10 Minuten auf 100° C erhitzt werden kann.

Aus Streptokokkenkulturfiltraten mittels Aethers extrahiertes Hämolysin ist demnach koktostabil.

Die Einwirkung von Säure und Alkali.

Die Einwirkung von Säure und Alkali auf das Streptolysin ist von Braun geprüft worden, welcher dabei eine sehr große Widerstandsfähigkeit des Streptolysins gegen starke sowohl Säuren als auch Alkalien konstatierte.

Um die Einwirkung zu ermitteln, welche der Zusatz von Säure oder Alkali auf das Streptolysin ausübt, habe ich mit Streptokokkenkultur-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

filtrat, bei bestimmter Temperatur, sowohl ohne irgendeinen Zusatz als auch nach Zusatz verschiedener Mengen n. HCl oder n. NaOH-Lösung Erhitzungsversuche angestellt. Hierbei bediente ich mich desselben Filtrates einer Pferdeserumbouillonkultur des Stammes B, welches ich bei den früher besprochenen Erhitzungsversuchen anwendete. Dieses war jedoch vorher während einiger Zeit in der Gefrierkammer aufbewahrt worden und aus diesem Grunde bei den jetzt in Rede stehenden Versuchen etwas schwächer hämolytisch als vorher.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den früher beschriebenen Erhitzungsversuchen, nur mit dem Unterschiede, daß die Reagensgläser, in welche die entnommenen Proben gefüllt wurden, während des ganzen Verlaufes des Versuches in Eiswasser standen, wodurch die Abkühlung der Proben noch rascher vor sich ging, als bei den früheren Versuchen.

Bei jedem Versuche gelangten 85 ccm Filtrat zur Anwendung; hierzu kamen die bei den einzelnen Versuchen angegebenen Mengen n. HCl oder n. NaOH-Lösung, nachdem schon vorher so viel 0,9-proz. NaCl-Lösung zugesetzt worden war, daß das Gesamtvolumen in jedem Falle 100 ccm zu betragen kam. Von dieser Gesamtmenge wurde ungefähr die Hälfte zum Erhitzungsversuch und der Rest zu elektrometrischer Bestimmung der Wasserstoffionkonzentration angewendet.

Um sogleich nach Entnahme der resp. Proben die weitere Einwirkung der zugefügten Säure bzw. Natronlauge aufzuheben, wurden die Proben in Reagensgläser getan, in welche vorher so viel n. NaOH-Lösung oder n. HCl eingemessen worden war, als der in den resp. Proben zum Lysingemisch zugesetzten Säure- bzw. Alkalimenge entsprach. Außer der oben angegebenen berechneten Menge n. NaOH-Lösung bzw. n. HCl wurde in diese Reagensgläser auch so viel 0,9-proz. NaCl-Lösung zugegeben, daß sämtliche Proben bei den verschiedenen Versuchen durch diesen Zusatz in gleich hohem Grade verdünnt wurden. Beim Versuch mit Filtrat ohne Zusatz von Säure oder Alkali wurde in diese Gläser nur die berechnete Menge NaCl-Lösung gemessen.

Von sämtlichen Lysingemischen wurden sowohl unmittelbar vor der Erhitzung als auch sobald das Lysingemisch die Versuchstemperatur erreicht hatte, Proben entnommen. Diese letztere Probe wird in der Tabelle 20 und in Fig. 12 als während 0 Minuten erhitzt bezeichnet. Die übrigen Proben wurden je nach Ablauf von 2, 5, 9, 14, 20, 30, 45 und 65 Minuten entnommen.

Nach der bei früheren Versuchen gewonnenen Erfahrung über die Inaktivierung des hier zur Anwendung gebrachten Streptolysins ist mir für diese Versuche eine Temperatur von ca. 60° C am zweckmäßigsten erschienen. Alle diese auf die Einwirkung von Säure bzw. Alkali bezüglichen Versuche sind daher bei 60,2° C ausgeführt worden.

Die Versuche wurden mit 6 verschiedenen Streptolysingemischen vorgenommen, nämlich mit Filtrat allein, ohne Zusatz, mit Filtrat + 5 bzw. 10 und 15 Proz. n. HCl, sowie mit Filtat + 5 bzw. 10-proz. n. NaOH-Lösung. Wie bereits erwähnt, habe ich in allen diesen Gemischen nach der früher angeführten elektrometrischen Methode die Wasserstoffionkonzentration bestimmt. Hierbei ergab sich für das Filtrat ohne Säure- oder Alkalizusatz ein Wasserstoffionexponent $p_H = 8{,}45$. Bei Zusatz von 5 ccm (= 5-proz.) n. HCl sank derselbe auf ca. 7,5 und bei Zusatz von 10 bzw. 15 ccm n. HCl auf 6,96 bzw. 6,15. Bei Zusatz von

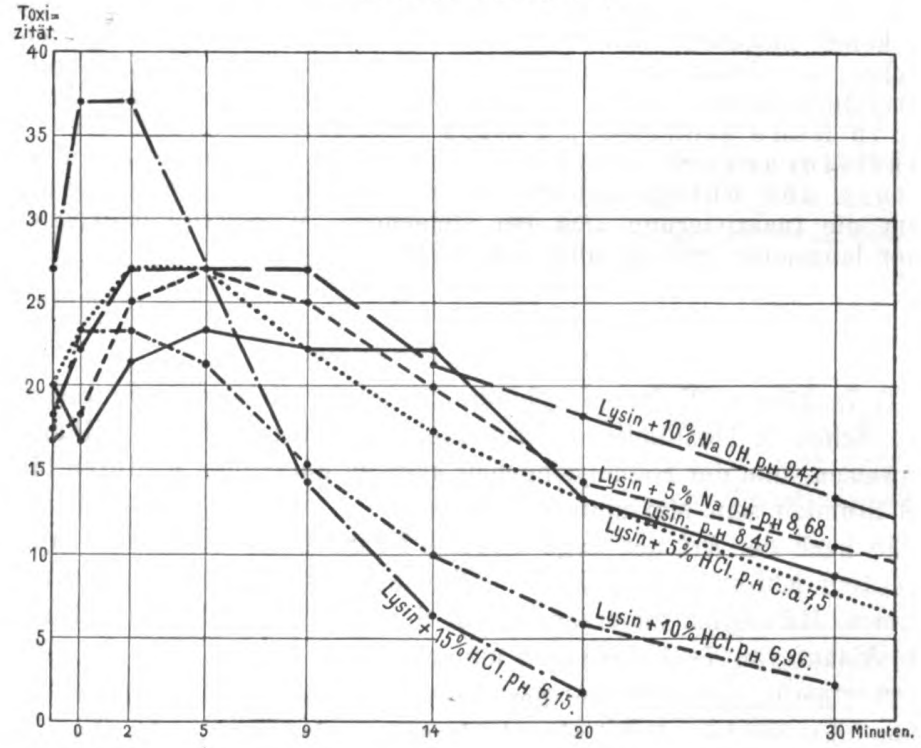
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5 bzw. 10 ccm n. NaOH-Lösung wiederum stieg der Wasserstoffionexponent auf 8,68 bzw. 9,47. In demjenigen Lysingemisch, welches 5 ccm n. HCl enthielt, war es nicht möglich, den Wasserstoffionexponenten vollkommen sicher zu bestimmen, weil die Reaktion der Flüssigkeit im Verlaufe des Versuches sich änderte und nach und nach stärker alkalisch wurde.

Tabelle 20.

Erhitzungsdauer in Minuten	Toxizität[1])					
	Lysin allein $p_H = 8{,}45$	Lysin + 5 Proz. n. HCl $p_H =$ ca. 7,5	Lysin + 10 Proz. n. HCl $p_H = 6{,}96$	Lysin + 15 Proz. n. HCl $p_H = 6{,}15$	Lysin + 5 Proz. n. NaOH $p_H = 8{,}68$	Lysin + 10 Proz. n. NaOH $p_H = 9{,}47$
nicht erhitzt	20,0	20,0	17,4	27,0	16,7	18,2
0	16,7	23,3	23,3	37,0	18,2	22,2
2	21,3	27,0	23,3	37,0	25,0	27,0
5	23,3	27,0	21,3	27,0	27,0	27,0
9	22,2	22,2	15,4	14,3	25,0	27,0
14	22,2	17,4	10,0	6,3	20,0	21,3
20	13,3	13,3	5,9	1,8	14,3	18,2
30	8,7	7,7	2,1	—	10,5	13,3
45	3,7	3,0	—	—	5,0	7,1
65	1,1	—	—	—	2,1	2,5

Fig. 12.
Inaktivierung des Streptolysins bei 60,2° C bei Einwirkung von Säure oder Alkali. 40 Proz. Hämolyse.



1) Der beobachtete Hämolysegrad betrug bei sämtlichen Versuchen 40 Proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die bei diesen Versuchen erlangten Resultate lassen sich aus der Tabelle 20 sowie der Fig. 12 ersehen.

Auch hier wurde in bezug auf die Einwirkung der Erhitzung auf die Toxizität des Streptolysins dasselbe eigentümliche Verhalten beobachtet wie bei einem Teil der früher geschilderten Erhitzungsversuche, indem bei allen hier in Rede stehenden Versuchen das Streptolysin kurz nach der Erhitzung stärker hämolytisch wirkte als zuvor. Die Unregelmäßigkeit, welche die vom Filtrat ohne Säure- oder Alkalizusatz bei 0 Minuten entnommene Probe in dieser Hinsicht darbietet, beruht ganz gewiß auf einem kleinen Versuchsfehler.

Zusatz von n. HCl steigerte, wie aus der obigen Darstellung ersichtlich ist, bei der von mir angewendeten Versuchstemperatur die Inaktivierungsgeschwindigkeit des Streptolysins. In einigem Grade wurde schon durch Einwirkung von 5 Proz. n. HCl die Inaktivierung des Streptolysins beschleunigt. Bei Zusatz von 10 Proz. n. HCl vollzog sich die Inaktivierung bedeutend rascher, und in noch höherem Grade war dies bei Zusatz von 15 Proz. n. HCl der Fall.

Die Wirkung des Alkalizusatzes war eine gerade entgegengesetzte, indem die Inaktivierung des Streptolysins schon durch die Einwirkung von 5 und noch mehr durch 10-proz. NaOH-Lösung verzögert wurde.

Auf die Art und Weise, in der sich die Inaktivierung vollzog, hatte weder Salzsäure noch Natronlauge irgendwelchen Einfluß, sondern die Inaktivierung erfolgte nach den früher beobachteten Regeln.

Diese verhältnismäßig spärlichen Versuche gestatten selbstverständlich keine sicheren Schlußfolgerungen in bezug auf die Beziehung zwischen der Inaktivierungsgeschwindigkeit des Streptolysins und die Wasserstoffionkonzentration des betreffenden Lysingemisches. In den hier in Rede stehenden Fällen standen indessen die resp. Inaktivierungsgeschwindigkeiten im umgekehrten Verhältnis der entsprechenden Wasserstoffionexponenten, indem die Inaktivierung sich bei steigendem Wasserstoffionexponenten immer langsamer vollzog und vice versa.

Zusammenfassung.

1) In aëroben Kulturen geht die Streptolysinbildung sehr rasch vor sich. Schon in einstündigen Streptokokkenkulturen läßt sich Hämolysin nachweisen, und der Hämolysingehalt kann in derartigen Kulturen binnen 7—8 Stunden sein Maximum erreichen.

Je nach der Art des angewendeten Nährbodens, nach der Menge der eingesäten Kultur und nach der Fähigkeit des betreffenden Bakterienstammes, Hämolysin zu erzeugen, ist der Hämolysingehalt der Kulturen nach Ablauf von 7—18 Stunden am größten.

2) Unmittelbar nachdem der Streptolysingehalt der Kulturen seinen Höhepunkt erreicht hat, nimmt derselbe wieder ab. Im Laufe der ersten 24 Stunden erfolgt diese Abnahme sehr rasch, später aber nur allmählich.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3) In der Mehrzahl der Fälle läßt sich in Streptokokkenkulturen nach Ablauf von 8—13 Tagen kein Hämolysin mehr nachweisen. Ausnahmsweise können jedoch selbst 3—4-wöchige Kulturen noch Streptolysin enthalten.

4) In anaëroben Kulturen erfolgt die Streptolysinbildung wie auch die Abnahme des Lysingehaltes im wesentlichen in der gleichen Weise wie in aëroben Kulturen. Bei dem von mir angestellten diesbezüglichen Versuche wurde zwischen der Streptolysinbildung in aëroben und anaëroben Kulturen nur der Unterschied konstatiert, daß in den letzteren die Hämolysinbildung etwas langsamer vor sich ging, und der Hämolysingehalt nicht die gleiche Höhe erreichte, wie in aëroben Kulturen.

5) Die in bezug auf Streptolysinbildung besten Resultate ergab die Züchtung von Streptokokken in Pferdeserumbouillon, welche 40—50 Proz. während einer halben Stunde bei 56° C inaktivierten Serums enthielt. Als in dieser Hinsicht nächstbeste Nährlösung erwies sich bei meinen Versuchen Ascitesbouillon mit einem Gehalt von 33 Proz. während $^1/_2$ Stunde bei 56° C inaktivierter Ascitesflüssigkeit. Bedeutend weniger vorteilhaft ist Kaninchenserumbouillon, mit 10 Proz. während $^1/_2$ Stunde bei 60° C inaktivierten Serums. In gewöhnlicher, schwach alkalischer Peptonbouillon wird nur eine verhältnismäßig geringe Menge Streptolysin gebildet.

6) In Uebereinstimmung mit dem Verhalten der Kulturen mancher anderen Bakterien zeigen auch Streptokokkenkulturen bei Zusatz von 5 Proz. Pepton eine beträchtliche Steigerung ihres blutlösenden Vermögens. Den gleichen Effekt bewirkt in einem großen Teil der Kulturen auch der Zusatz von 30 Proz. inaktivierten Serums oder inaktivierter Ascitesflüssigkeit. Die hierbei erzielte Zunahme der Toxizität ist in den verschiedenen Fällen von sehr wechselnder Stärke, kann aber auf über 300 Proz. steigen.

Diese Beobachtung stimmt mit denjenigen überein, welche Walbum an gewissen anderen Hämolysinen gemacht hat, und spricht sehr zugunsten der von Walbum zur Erklärung der betreffenden Erscheinungen aufgestellten Annahme, daß in hämolytischen Kulturen ein „Prolysin“ sich vorfinde, welches durch Zusatz aktivierender Substanz in Hämolysin umgewandelt werde.

7) Derartiges „Prolysin“ ist in Streptokokkenkulturen vorhanden schon bevor der Hämolysingehalt derselben sein Maximum erreicht hat.

Hand in Hand mit der bei fortgesetzter Züchtung im Thermostaten eintretenden Abnahme des Hämolysingehaltes der Kulturen geht auch eine Zerstörung dieses „Prolysins“ einher.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

8) Streptokokkenkulturen in Serum- sowie in Ascitesbouillon enthalten filtrierbares Hämolysin. Auch zu dessen Darstellung eignet sich Pferdeserumbouillon bedeutend besser als Kaninchenserum- oder Ascitesbouillon. Aus Pferdeserumbouillonkulturen läßt sich ein Filtrat gewinnen, welches nur 1,1—1,4mal schwächer hämolytisch wirkt als die entsprechende Kultur.

Gewöhnliche Peptonbouillon stellt keine für die Bereitung eines filtrablen Streptolysins geeignete Nährlösung dar.

9) Im Menschen-, Pferde-, Rinds-, Schaf-, Ziegen-, Hunde-, Schweine-, Kaninchen-, Meerschweinchen- und Taubenblut konnte ich nicht in nennenswertem Maße Antistreptolysin nachweisen. Ebensowenig hat sich (beim Meerschweinchen und bei der Ziege) bei subkutaner Einspritzung steigender Dosen hämolysierender Streptokokkenkultur oder eines Filtrates derartiger Kultur Antistreptolysin gebildet.

10) Die hämolytische Wirkung des Streptolysins zeigt bei verschiedenen Temperaturen eine stark wechselnde Intensität. Bei 37° C wirkt es 4—6mal rascher als bei Zimmertemperatur, und bei Eiskellertemperatur ist es so gut wie unwirksam.

11) Sowohl bei Versuchen mit hämolysierenden Kulturen als auch mit Filtraten erwiesen sich verschiedene Blutarten gegen die Einwirkung des Streptolysins in sehr verschiedenem Maße empfindlich. Am stärksten wurde in der Regel Kaninchen-, Hunde-, Schweine- und Meerschweinchenblut, in etwas geringerem Grade Menschen-, Pferde-, Rinds- und Taubenblut von der Hämolyse befallen, indes Ziegen- sowie Schafblut am resistentesten war.

12) Unter der Einwirkung des Streptolysins trat eine Verfärbung des Pferde-, Rinds-, Schaf- und Ziegen- sowie ausnahmsweise auch des Taubenblutes ein. Bei Versuchen mit Menschen-, Hunde-, Schweine-, Kaninchen- und Meerschweinchenblut dagegen wurde keine derartige Verfärbung wahrgenommen.

13) Agglutination der Blutkörperchen wurde bei einigen Versuchen mit Menschen-, Schweine- und Meerschweinchenblut beobachtet.

14) Der hämolysierende Bestandteil des Streptolysins ist in Aether löslich und läßt sich, durch Behandlung mit dieser Flüssigkeit, aus Streptokokkenkulturfiltraten größtenteils extrahieren.

15) Das in Filtraten verschiedenartiger Kulturen enthaltene Streptolysin ist von sehr labiler Art. Sowohl bei —16° C, bei +4—5° C, und bei Zimmertemperatur, als auch bei Erwärmung werden Filtrate verschiedener Kulturen sehr verschieden rasch inaktiviert. Am resistentesten ist in dieser Hinsicht Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hämolysierende Kulturen werden langsamer inaktiviert als die entsprechenden Filtrate.

16) Bei —16° C bleibt die Toxizität des Streptolysins in der Regel 3—4 Tage lang ungeschwächt erhalten. Während 100—110 Tage bei dieser Temperatur aufbewahrte Filtrate waren noch deutlich hämolytisch.

17) Bei +4—5° C wird das Streptolysin in der Regel binnen 24 Stunden bedeutend abgeschwächt. Filtrate von Pferdeserumbouillonkulturen waren noch nach 6-wöchiger Aufbewahrung bei 4—5° C hämolytisch, indes Filtrate von Kaninchenserum- oder Ascitesbouillonkulturen bei dieser Temperatur in 13—17 Tagen nahezu gänzlich inaktiviert wurden.

18) Die Toxizität des Streptolysins nimmt bei Zimmertemperatur bedeutend rascher ab als bei +4—5° C. Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur büßte bei Zimmertemperatur in 8 Tagen, Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur in 4 Tagen und Filtrat von Ascitesbouillonkultur in 3 Tagen seine Toxizität so gut wie vollständig ein.

19) Erwärmung auf 37° C beschleunigt in hohem Grade die Inaktivierung des Streptolysins. Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur wurde bei dieser Temperatur in 20—24 Stunden, Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur in ca. 9 Stunden und solches von Ascitesbouillonkultur in 6—7 Stunden inaktiviert.

20) Bei Erhitzung auf höhere Temperaturen nimmt die Inaktivierungsgeschwindigkeit des Streptolysins mit der Erhitzungstemperatur zu. Schon eine Temperaturdifferenz von $2^1/_2$° C hat auf die Schnelligkeit, mit der die Abnahme der Toxizität erfolgt, deutlichen Einfluß.

21) Die Inaktivierung des Streptolysins bei Erhitzung scheint in der Hauptsache nach denselben Regeln zu geschehen, welche früher bei Versuchen mit Vibriolysin, Tetanolysin u. a. beobachtet worden sind.

22) Filtrat von Pferdeserumbouillonkultur wurde bei 54,7° C in 120 Minuten, bei 59,9° in 70 Minuten, bei 62,4° in 50 Minuten, bei 65° in 40 Minuten, bei 67,3° in 30 Minuten und bei 74,9° in 6 Minuten so gut wie vollständig inaktiviert.

Für Filtrat von Kaninchenserumbouillonkultur wiederum betrug die Inaktivierungszeit bei 50,6° C 65 Minuten, bei 54,7° 28 Minuten, bei 59,8° 14 Minuten, bei 64,9° 10 Minuten und bei 69,7 4 Minuten.

23) Aus Streptokokkenkulturfiltraten mittels Aethers extrahiertes Hämolysin ist koktostabil.

24) Durch Zusatz von HCl wird die Inaktivierung des Streptolysins bei Erhitzung beschleunigt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

25) Zusatz von NaOH wiederum setzt die sonst bei Erhitzung sich geltend machende Inaktivierungsgeschwindigkeit des Streptolysins herab.

26) Bei meinen Versuchen mit Zusatz von n. HCl oder n. NaOH-Lösung zum Streptolysin standen die Inaktivierungsgeschwindigkeiten des letzteren im umgekehrten Verhältnis der Wasserstoffionexponenten der betreffenden Flüssigkeiten.

Dem Direktor des Staats-Seruminstitutes, Herrn Dr. Th. Madsen möchte ich mir gestatten, sowohl für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir im Institut einen Arbeitsplatz bereitet, als auch für das Interesse, welches er meiner Arbeit entgegengebracht hat, und für die wertvollen Ratschläge, die mir von seiner Seite zuteil geworden sind, auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank darzubringen.

Literaturverzeichnis

Besredka, Ann. de l'instit. Pasteur. 1901. p. 880.
Braun, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 62. p. 383.
Breton, Compt. rend. de la soc. de biol. 1903. p. 887.
Famulener u. Madsen, Biochem. Zeitschr. Bd. 11. p. 186.
Jupille, Ann. de l'instit. Pasteur. 1911. p. 918.
Kerner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 38. p. 223.
Landsteiner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Refer. Bd. 42. p. 785.
M'Leod, Journ. of Pathol. a. Bact. 1912. p. 321.
Levin, Nord. med. arkiv. 1904. Afd. II. H. 3.
Meyer, Berlin. klin. Wochenschr. 1902. p. 936.
Natvig, Arch. f. Gynäk. Bd. 71. p. 701.
Sachs, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 63. 1909. p. 463.
Schlesinger, ibidem. Bd. 44. 1903. p. 428.
Simon, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. p. 308.
Sörensen, S. P. L., Compt. rend. du laborat. de Carlsberg. 1909. 8.
— Ergebn. d. Physiol. 1912. p. 393.
Tchitchkine, Ann. de l'instit. Pasteur. 1906. p. 499.
De Waele u. Sugg, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 39. p. 324.
Walbum, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 3. 1909. p. 70.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Weitere Erfahrungen mit meiner Methode der Ansetzung der Widalschen Reaktion mittels Typhus- und Paratyphusmischbouillon.

[Aus dem Kgl. Medizinal-Untersuchungsamt Coblenz.]

Von Kreisarzt Dr. **R. Hilgermann,**
Vorsteher des Medizinal-Untersuchungsamtes.

Mit 1 Figur.

Im 18. Band des Klin. Jahrbuchs 1907 veröffentlichte ich meine hierselbst gemachten Erfahrungen über die Ansetzung der Widalschen Reaktion nicht mit einem einzigen Stamm, sondern einer aus einer größeren Anzahl Stämme bereiteten Mischbouillon. Diese zunächst für Typhus ausgearbeitete Methode der Widalschen Reaktion wurde auch späterhin für Paratyphus durchgeführt [1] [2] [3]. Bei dem großen Material des hiesigen Untersuchungsamtes war in den folgenden Jahren reichlich Gelegenheit gegeben, in objektivster Weise weitere Erfahrungen zu sammeln und festzustellen, ob die damals mitgeteilte Veröffentlichung über den Vorteil dieser Ausführung der Widalschen Reaktion tatsächlich dauernd eine schnellere und umfassendere Diagnose ermögliche. Um einwandfreie, vergleichende Resultate erzielen zu können, wurde in den ersten Jahren stets die Widalsche Reaktion außer mit Mischbouillon (Ty und Pty) auch noch stets mit je einem einzigen leicht agglutinablen Stamm mikroskopisch ausgeführt.

Des ferneren war durch sorgfältige Prüfungen festzustellen, ob etwa die Verwendung von Mischbouillons im Gegensatz zur Verwendung nur eines Stammes leichter Fehldiagnosen, besonders bei den dem Typhus- und Paratyphus nahestehenden Krankheitsformen, begünstige.

Was zunächst die Technik bei Herstellung der Mischbouillon anbetrifft, so sei im einzelnen folgendes ausgeführt:

Durchaus nicht alle Stämme eignen sich zur Herstellung von Mischbouillons, sondern es bedarf erst einer sorgfältigen Auswahl geeigneter Stämme. Bedingung für die zur Verwendung gelangenden Stämme ist, daß sie als durchaus leicht agglutinabel erkannt sind und keinerlei Spontanagglutination zeigen. Genau wie bei der Ansetzung der Widalschen Reaktion mit einem Stamm stets nur ein leicht agglutinabler verwandt wird, darf man auch für die Mischbouillon nur solche Stämme und nicht beliebige verwenden. Sämtliche Stämme müssen von einem hochwertigen Serum bis zur Titerhöhe agglutiniert werden. Die Agglutination muß schnell eintreten und auch in den höchsten Verdünnungen nach 2 Stunden Brutschrankaufenthalt beendet sein. Jede Kontrollprobe muß gleichmäßig milchig getrübt sein und darf keinerlei Krümelungen

1) Hilgermann, Zum Ausbau der Gruber-Widalschen Reaktion. (Klin. Jahrb. Bd. 18. 1907. p. 360.)
2) Hilgermann, Klin. Jahrb. Bd. 20. 1908. p. 103.
3) Falta-Nöggerath, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83. 1905.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder Klumpungen zeigen. Eine nochmalige Besichtigung nach 24 Stunden Aufenthalt bei Zimmertemperatur muß übereinstimmende Ergebnisse zeigen.

Außer serologisch müssen die einzelnen Stämme auch durch umfassende morphologische und biologische Untersuchungsmethoden als absolut einwandfreie Ty- resp. Pty-Stämme zuvor festgestellt sein.

Die einmal zur Herstellung von Mischbouillons als geeignet erkannten Stämme können lange Zeit Verwendung finden, ohne daß ein Nachlassen der Agglutinabilität zu befürchten ist. Vorteilhaft ist es, die betreffenden Stämme als Gelatineschrägstriche aufzubewahren und erst zur Herstellung der Mischbouillon Agarschrägstriche anzulegen. Werden die Stämme nur als Agarkulturen aufbewahrt, so zeigen sie eher die Neigung, Krümelungen und Klumpungen zu bilden, als auf Gelatine. Bei letzterer ist dieses auf Grund meiner Beobachtungen ausgeschlossen. Von Zeit zu Zeit ist die Anlegung neuer Reinkulturen — ca. alle 6 Monate — mittels α-, β-, γ-Gelatineplatten erforderlich. Man hat dann stets sichere, gebrauchsfertige Reinkulturen vorrätig.

Durch zahlreiche Vorversuche mit bekannten Sera sind die mit den ausgewählten Stämmen hergestellten Mischbouillons auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

Zwecks Herstellung von Mischbouillons wird von den von Reinkulturen angelegten, 24 Stunden bei 37° C gewachsenen Schrägagarstrichen (6 Stämme) je 1 volle Oese in 100 ccm steriler Bouillon sorgfältig verrieben. Die Anzahl von 5—6 Stämmen hat sich zur Herstellung von Mischbouillons gut bewährt. Die Verreibung geschieht in der Weise, daß oberhalb der Flüssigkeitssäule der Oeseninhalt an der Glaswand zu einer milchigen Emulsion unter ständigem vorsichtigen Heraufholen von Flüssigkeit fein verrieben wird. Bröckelbildung muß unbedingt vermieden werden. Es empfiehlt sich nicht, bei der Entnahme der Kulturmasse mit der Platinöse ins Kondenswasser zu gehen, weil sich dann die Kultur in der Oese nicht so reichlich anhäufen und auch weniger gut verreiben läßt.

Peinlichst steriles Arbeiten ist bei allen Manipulationen unbedingt erforderlich. Besondere Sorgfalt ist darauf zu legen, daß der Kölbchenrand bei dem jedesmaligen Oeffnen des Kölbchens zwecks Verreibung der einzelnen Kulturmenge sorgfältig abgebrannt wird, um das Hineingelangen von Luftkeimen und damit eine Verunreinigung der Bouillon zu verhüten. Bildung von Spontanagglutinationen ist sonst die Folge. Umgekehrt ist Mischbouillon, bei deren Herstellung steriles Arbeiten streng beobachtet wurde, monatelang brauchbar, ohne Spontanagglutination zu zeigen.

Die mit den Kulturen beschickte Bouillon wird im Brutschrank von 37° C durch 24 Stunden aufbewahrt. Nach 24-stündigem Wachstum wird die Mischbouillon durch Zusatz von 1 ccm Formalin abgetötet. Um etwaige suspendierte Bestandteile, welche bei der Agglutinationsprüfung zu Täuschungen Veranlassung geben könnten, abzuscheiden, wird die Formalinmischbouillon in einen sterilen Meßzylinder übertragen und 1—2 Tage bei 37° C stehen gelassen, worauf die überstehende geklärte Flüssigkeit von dem etwa gebildeten Bodensatz abgegossen wird. Vor dem Gebrauch ist die Bouillon jedesmal gut durchzuschütteln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hervorzuheben ist, daß die Herstellung von Mischbouillons durchaus nicht leicht, sondern recht diffizil ist und erst längeres sorgfältiges Einarbeiten erforderlich macht.

Jede Mischbouillon muß vor ihrer Benutzung mit einem sicheren Typhus- resp. Paratyphusserum in Verdünnungen von 1:100 und 1:1000 und physiologischer Kochsalzlösung als Kontrolle geprüft werden. Nur Mischbouillons, welche den noch später zu beschreibenden dichten Schleier der Kontrolle und die typische Körnchenbildung mit Klärung der überstehenden Flüssigkeit in den mit Serum angesetzten Proben zeigen, dürfen Verwendung finden.

Bei dieser Form der Herstellung der Mischbouillon wäre es möglich, daß der eine oder andere Stamm die übrigen überwuchert, und damit das eigentliche Prinzip der Mischbouillon ausgeschaltet wird. Um diese Frage zu prüfen, wurden Mischbouillons auf verschiedene Weise hergestellt. An einer großen Zahl von Sera wurden diese auf ihren Wert und im Verhältnis ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber der ursprünglichen Herstellungsform verglichen. Diesen Untersuchungen unterzog sich Kreisassistenzarzt Dr. Marmann mit dankenswerter Mühe.

Nachstehende Methoden gelangten zur Anwendung:

1) Emulsion mit ClNa: 24-stündige Agarkulturen der 6 Typhus-Mischbouillonstämme wurden mit je 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt. Die Abschwemmung sedimentierte in einem Zylinder nach Zusatz von 1 ccm Formalin 24 Stunden. Die Aufschwemmung war sehr dicht. Agglutinationsprobe mit Typhus-Immunserum sehr deutlich, Kontrolle einwandfrei.

2) Emulsion mit Bouillon: 24-stündige Agarkulturen der 6 Mischbouillonstämme wurden mit je 10 ccm Bouillon abgeschwemmt und dann wie 1 behandelt. Kontrolle mit Typhusimmunserum und ClNa einwandfrei.

3) Sekundär-Mischbouillon: Je 1 Oese einer 24-stündigen Agarkultur der 6 Mischbouillonstämme wird in je 15 ccm steriler Bouillon, wie vorhin ausgeführt, verrieben. 24-stündige Bebrütung bei 37° C. Zusammengießen der einzelnen Bouillonröhrchen in einen Zylinder, Zusatz von 1 ccm Formalin. 24-stündiges Sedimentieren bei 37° C. Kontrollen mit Typhusimmunserum und ClNa einwandfrei.

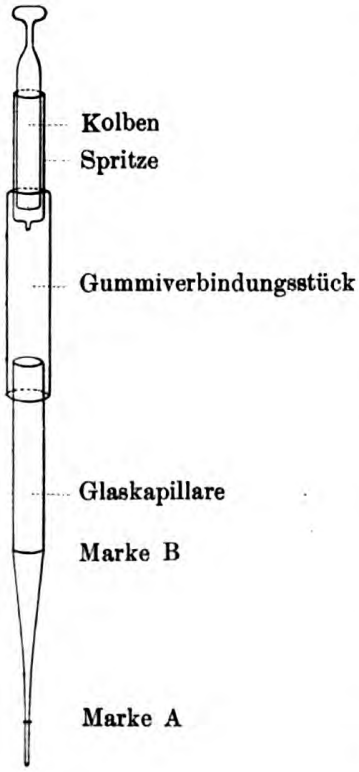
Die mit den ersten beiden Herstellungsmethoden — Emulsion mit Kochsalzlösung und Bouillon — erzielten Resultate waren bedeutend schlechter als die der ursprünglichen Mischbouillon. Die als Sekundärmischbouillon bezeichnete Herstellungsweise, welche der seinerzeit gegebenen Anregung Falta-Nöggeraths entsprechen dürfte, ergab im großen und ganzen die gleichen Resultate als die eigentliche Mischbouillon, letztere zeigte allerdings manchmal stärkere Agglutination als die Sekundärmischbouillon. Da die Mischbouillon der ursprünglichen Herstellungsweise die gleichen, sogar noch prägnantere, Resultate als die durch Zusammengießen der einzelnen Bouillonkulturen gewonnene Mischbouillon ergab, ist die Annahme widerlegt, daß bei der gleichzeitigen Verreibung einer größeren Anzahl Kulturen in der gleichen Bouillon der eine oder andere Stamm von den übrigen überwuchert und ausgeschaltet werden könne. Andererseits möchte ich die Sekundärmisch-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bouillon bei den damit erhaltenen annähernd gleich guten Ergebnissen wegen ihrer einfacheren Herstellungsweise für diejenigen empfehlen, welche sich erst in die Methodik der Mischbouillon einarbeiten wollen. Braucht doch jedes Bouillonröhrchen nur einmal zur Verreibung der entsprechenden Kultur geöffnet zu werden, womit die Gefahr einer eventuellen Verunreinigung viel geringer wird. Selbst wenn bei dem Uebertragen der einzelnen Bouillonröhrchen in den Zylinder einmal eine Verunreinigung eintreten sollte, so wäre diese nicht weiter störend, weil die Bouillon nach dem Zusammengießen sofort formalinisiert wird. Die weitere Herstellungsweise als Sedimentation usw. ist ja die gleiche wie bei der ursprünglichen Mischbouillon.

Die guten Ergebnisse der Mischbouillon im Gegensatz zu den schlechten der Emulsionen zeigen ferner, von wie großer Bedeutung es ist, daß die Bacillen in der Bouillon selbst gewachsen sind, womit erst die erforderliche Dichte der Bouillon erreicht wird.

Die Ansetzung der Mischbouillon und die Ausführung der Agglutination erfolgt in Blockschälchen, was sich stets aufs beste bewährt hat. Die entsprechenden Serumverdünnungen erfolgen mittels Kapillare, welche des schnellen Arbeitens wegen ein für allemal für eine bestimmte Serumverdünnung ausprobiert ist. Letzteres geschieht in der Weise, daß bis zu einem bestimmten Punkt etwas gefärbte Flüssigkeit aufgesogen und dieser Punkt durch einen Glasstiftstrich markiert wird (Marke A). Nunmehr werden 24 gleich große Mengen Flüssigkeit, als die Flüssigkeitsmenge bis zur Marke A betrug, aufgesogen, womit eine Verdünnung 1 : 25 hergestellt ist, welche durch eine neue Markierung am Ende der Flüssigkeitssäule bezeichnet wird (Marke B). Beim Ausglühen der Kapillare brennen diese Marken ein und sind dann ein für allemal an der Kapillare festgelegt (cf. Figur). Zuerst werden die Kontrollproben mit physiologischer Kochsalzlösung (für Ty und Pty-B) angesetzt, d. h. in je ein Blockschälchen wird bis zur Marke B aufgesogene Kochsalzlösung gegeben.



Da jedes Serum mit Ty- und Pty-Mischbouillon angesetzt wird, werden die entsprechenden Serumverdünnungen doppelt hergestellt und in je ein Blockschälchen übertragen: In Blockschälchen I und II der Typhusserie wird mittels Saugkappe oder Spritze zweimal bis zur Marke B der Kapillare aufgesogene physiol. Kochsalzlösung übertragen. Das zu untersuchende Serum wird zunächst zweimal bis zur Marke A aufgesogen, in Blockschälchen I zugefügt und mehrmals behufs guter Durchmischung und Entfernung etwaiger Serumreste in der Kapillare aufgesogen (Serumverdünnung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1 : 25). Für Blockschälchen II wird nur einmal Serum bis zur Marke A aufgesogen, zugefügt und gründlich durch Aufziehen in der Kapillare gemischt (Serumverdünnung 1 : 50). Jede Hälfte dieser Serumverdünnungen 1 : 25 und 1 : 50 wird nach erfolgter Durchmischung sofort in das betreffende Blockschälchen der Paratyphusserie übertragen. Weitere Verdünnungen werden in gleicher Weise hergestellt.

Sodann wird die Kapillare 5—6mal mit sterilem destillierten Wasser ausgespült und durch öfteres Durchziehen durch die Bunsenflamme sterilisiert. Nach Erkaltenlassen wird die vorher durch leichtes Schütteln gut durchmischte Ty-Mischbouillon unter jedesmaliger Füllung der Kapillare bis zur Marke B zu der Kontrolle und den Serumverdünnungen zugegeben, so daß nunmehr die Serumverdünnungen 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 200 usw. hergestellt sind. Nach Zugabe der Ty-Mischbouillon wird die Kapillare mit sterilem destillierten Wasser sorgfältig ausgespült, durch Durchziehen durch die Bunsenflamme sterilisiert, erkalten gelassen und zu der Kontrolle und den Serumverdünnungen für Paratyphus B die Pty-Mischbouillon zugesetzt.

Sollen mehrere Sera angesetzt werden, so werden erst sämtliche Serumverdünnungen — zwischen jedem Serum ist die Kapillare gut durchzuspülen und durch die Flamme zu ziehen — hergestellt und zuletzt mit der durchgespülten und ausgeglühten Kapillare die Mischbouillon allen Verdünnungen und den Kontrollen zugesetzt. Nach Beendigung der Ansetzung der Reaktion ist die Kapillare ebenfalls wieder sorgfältig durchzuspülen und auszuglühen. Keinesfalls darf die Kapillare, wenn die Mischbouillon zugesetzt wird, mit den Serumverdünnungen in Berührung kommen, weil sonst Serum in die Mischbouillon gelangen und damit die Mischbouillon verdorben sein würde. Es empfiehlt sich daher besser, etwas von der gut geschüttelten Mischbouillon in je ein steriles Schälchen abzugießen und von diesem aus zuzusetzen. Ist einmal versehentlich Serumverdünnung während des Zusetzens der Mischbouillon in die Kapillare gekommen, so muß die Kapillare vor weiterer Benutzung mit sterilem destillierten Wasser durchgespült und ausgeglüht werden.

Diese für den ersten Augenblick etwas umständlich erscheinende Methodik geht bei einiger Uebung außerordentlich schnell von statten und erfordert keinesfalls mehr Zeit als die Agglutination im hängenden Tropfen oder in Reagensröhrchen. Um die Arbeitsdauer noch weiter abzukürzen, empfiehlt es sich, eine größere Anzahl Kapillaren mit gleich großen Markierungen vorrätig zu halten.

Zudem ist bei dieser Methodik nur 0,03 ccm Serum erforderlich, um die Serumverdünnungen 1 : 50 und 1 : 100 für Typhus und Paratyphus herstellen zu können, für eine Austitrierung nur 0,05 ccm Serum. Von welcher Bedeutung eine Methode aber ist, welche mit derartig geringen Serummengen auskommt, wird jeder ermessen, welchem die winzigen Serummengen, mit den sich Untersuchungsanstalten häufig begnügen müssen, bekannt sind.

Im Brutschrank bei 37° C verbleiben die Blockschälchen 2 bis 5 Stunden, bei negativem oder zweifelhaftem Ausfall der Agglutination wird noch weiterhin 24 Stunden bei Zimmertemperatur beobachtet. Die Besichtigung erfolgt mittels Lupe über einem dunklen Untergrund. Ist Agglutination eingetreten, so besteht die ganze untere Fläche des Block-

Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

schälchens aus lauter feinsten Körnchen — bei sehr starker Agglutination mehr flockenförmig. Die darüberstehende Flüssigkeit ist infolge des Zubodensinkens der Häufchen klar, während die Kontrollprobe einen dichten spinnwebenartigen Schleier darstellt.

Die Formalinmischbouillon hält sich durch mehrere Monate gebrauchsfähig, ist jedoch sofort aus dem Gebrauche auszuschalten, sobald sich Trübungen oder suspendierte Partikelchen zeigen. Man erkennt dies sofort an der Kontrollprobe, in welcher sich dann gröbere Krümelungen bilden und das dichte Bild des Schleiers von diesen durchbrochen erscheint.

Was die bei Verwendung von Mischbouillons erzielten Resultate der Widalschen Reaktion anbetrifft, so darf auf Grund objektivster Untersuchung mehrerer Tausend Sera gesagt werden, daß die Mischbouillon um 20 Proz. bessere Resultate ergibt, als die Verwendung nur eines Stammes. Würde man selbst die bei Ansetzung mit einem Stamm noch erhaltenen positiven Ergebnisse in der Verdünnung von 1:30 und 1:60, was aber nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft nicht angängig ist, hinzurechnen, so würde auch dann noch die Mischbouillon um 15 Proz. bessere Resultate haben. Besonders wertvoll ist bei der Benutzung von Mischbouillons, daß sie auch bereits schon in den ersten Erkrankungstagen positive Resultate ergeben. Mithin ist es möglich, die Frühdiagnose des Typhus und Paratyphus bakteriologisch zu sichern und jene Fälle auszuschalten, bei denen auf Grund der klinischen Erscheinungen Typhus resp. Paratyphus diagnostiziert wird, die Gruber-Widalsche Reaktion aber sonst versagt.

Durch Austitrierung der sowohl in der Mischbouillon enthaltenen als auch anderweitiger Laboratoriumsstämme gegenüber Sera, bei welchen die Widalsche Reaktion mit einem Stamm versagt hatte, ließ sich von neuem bestätigen, daß die Agglutinabilität der einzelnen Stämme gegenüber den einzelnen Sera eine sehr verschiedene ist, und daß es zahlreiche Stämme gibt, welche dem betreffenden Serum gegenüber schwer agglutinabel sind[1]). Man müßte mithin, um Täuschungen durch negativen Ausfall des Widals zu vermeiden, immer mit mehreren Stämmen arbeiten, was natürlich sehr zeitraubend und praktisch nicht durchführbar wäre. In der Mischbouillon haben wir hierfür vollwertigen Ersatz. Desgleichen konnte niemals das Auftreten von Hemmungszonen, höchstens andeutungsweise beobachtet werden. Letzteres würde die Auffassung Falta-Nöggeraths bestätigen, daß die durch agglutinationshemmende Körper in frischen Seris bedingten Fehlerquellen bei Anwendung sehr dichter Bouillons, namentlich von Mischbouillons, vermieden werden.

Aber nicht nur zur Feststellung akuter Erkrankungsfälle leistet die Verwendung von Mischbouillons gute Dienste, sondern auch bei der Suche nach Bacillenträgern. Auch hier versagte öfters die Widalsche Reaktion mit nur einem Stamm, während die Benutzung von Mischbouillons stets positive Resultate ergab.

1) Vgl. auch Rimpau, Arch. f. Hyg. Bd. 76. 1912. p. 313.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Austitrierung der einzelnen in der Mischbouillon enthaltenen Stämme gegenüber zahlreichen Ty- und Pty-Sera und die Austitrierung der Mischbouillons gegenüber den gleichen Sera ergab weiterhin die wichtige Beobachtung, daß die Mischbouillon eine erhebliche Erhöhung des Agglutinationstiters gegenüber den einzelnen Stämmen bedingt. Es dürfte dies auf die Ausschaltung agglutinationshemmender Körper zurückzuführen sein. Praktisch wichtig ist diese Erfahrungstatsache insofern, als dadurch ebenfalls eine sicherere Diagnose ermöglicht wird.

Von größter Bedeutung für den Wert der Mischbouillon war ferner erforderlich, festzustellen, ob etwa die Mischbouillon wegen ihrer größeren Labilität leichter zu Fehldiagnosen als der einfache Widal Veranlassung geben könne. Bekanntlich kann, wenn auch nur in geringen Prozentsätzen, die Widalsche Reaktion auch bei anderen Krankheiten positiv sein. Bei der Verwendung eines Gemisches einer größeren Anzahl Stämme, wie es ja die Mischbouillou darstellt, könnte diese Gefahr vielleicht noch viel ausgesprochener sein. Zur Klärung dieser Frage wurden lange Zeit hindurch sämtliche mit Hilfe der Mischbouillon bei negativem Widal als positiv erkannten Fälle systematisch weiter verfolgt. Ergaben die üblichen weiteren Nachuntersuchungen kein positives Ergebnis, so wurde der klinische Befund festzustellen versucht. Unter 500 in dieser Weise geprüften Sera waren nur 3 angebliche Fehldiagnosen zu verzeichnen. In dem einen Fall handelte es sich klinisch um einen Masernfall bei einem Kinde. Zu berücksichtigen hierbei ist aber, daß dieser Masernfall in eine Typhusepidemie von 157 Erkrankungen fällt, sehr leicht also auch eine Mischinfektion vorgelegen haben kann. Bei den anderen Fällen soll einmal eine Pneumonie, das andere Mal eine Sepsis vorgelegen haben. Erstere Erkrankungsform kann ebenfalls sehr wohl durch Typhusbacillen bedingt, „Pneumotyphus", letztere vielleicht ebenfalls eine schwere Form des Typhus gewesen sein. Gaethgens gibt auf Grund seiner umfassenden Zusammenstellung unter 842 Seris 13 Fehldiagnosen = 1,54 Proz. an, bei Verwendung von Mischbouillons würden unter 500 Sera nur 3 Fehldiagnosen = 0,6 Proz. (aber auch diese noch fraglich) vorgekommen sein. Im Gegenteil scheint sogar demnach die Mischbouillon weniger zu Fehlerquellen in dieser Richtung Veranlassung zu geben. Auch sonst sind außer diesen systematischen Feststellungen in den letzten Jahren nur drei Mitagglutinationen bei anderweitigen Infektionen zur Kenntnis gekommen. Ebenso war bei Untersuchung einer größeren Anzahl von im Laufe der Jahre vorgekommenen Ruhrerkrankungen niemals auch nur eine Andeutung von Agglutination bei Ansetzung der Sera mittels Ty und Pty B-Mischbouillon zu konstatieren. Stets war die Widalsche Reaktion für Ty und Pty negativ und gab nur mit den spezifischen Krankheitserregern positive Resultate.

Desgleichen war bei sämtlichen übrigen Fällen, welche sich späterhin als Ty oder Pty nicht bestätigten, ebenso wie der einfache Widal auch der Widal mit Mischbouillons negativ gewesen.

Diese an einem umfangreichen Material objektiv gewonnenen Beobachtungen dürften zur Genüge beweisen, daß die Ansetzung der Widalschen Reaktion mittels Mischbouillons in keiner Weise leichter zur Fehldiagnose, auch nicht bei den dem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Typhus und Paratyphus nahestehenden Krankheitsformen Veranlassung gibt.

Geiße[1]) konnte im Gegensatz zu Blasius und Kathe[2])[3]) bei Verwendung einer Typhusmischbouillon keine besseren Resultate erzielen als mit einem Stamm. Es dürfte sich dies ohne weiteres daraus erklären, daß Geiße zwar einen gut agglutinablen Stamm zur Ausführung der Widalschen Reaktion, zur Herstellung der Mischbouillon hingegen außer dem eben erwähnten Stamm 3 beliebige ihm gerade zur Verfügung stehende Typhusstämme benutzte. Letzteres ist aber, wie vorstehend ausgeführt, und wie sich gemäß des ganzen Prinzips der Mischbouillon ohne weiteres ergibt, durchaus nicht angängig. Bei einer Versuchsreihe war sogar ein Stamm, den Geiße benutzt hatte, bei der erst nachträglichen Nachprüfung sehr schwer agglutinabel und mußte als eine Abart des Typhusbacillus angesprochen werden. Daß derartige Stämme sich nicht zur Mischbouillon eignen, bedarf keiner weiteren Erörterung. Wenn nur einwandfreie, leicht agglutinable Stämme Verwendung finden, dann ist auch die Annahme Geißes von selbst hinfällig, „daß die weniger gut agglutinablen Bacillenstämme gewissermaßen verdünnend und Agglutinationstiter erniedrigend wirken", desgleichen, was meiner Ansicht nach im Gegensatz zu Geiße in einem gut geleiteten bakteriologischen Laboratorium nicht vorkommen darf, „daß durch Verwendung mehrerer Typhusstämme in Form einer Typhusbacillenmischbouillon zum Zwecke der Widal-Reaktion auch die Möglichkeit wächst, daß ein nicht absolut einwandfreier Typhusstamm darunter ist".

Diejenigen Typhus- resp. Paratyphus-Stämme, aus welchen die Mischbouillon hergestellt werden soll, müssen eben erst vorher auf das sorgfältigste morphologisch, biologisch und serologisch geprüft worden sein, ehe sie für die Mischbouillon Verwendung finden dürfen.

---

1) Geiße, Centralbl. f. Bakt. etc. Abt. 1. Orig. Bd. 48. 1909. p. 517.
2) Blasius u. Kathe, Hygien. Rundsch. 1909. p. 521.
3) Blasius, Hygien. Rundsch. 1910. p. 345.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachdruck verboten.

Ein praktisches Reagensgestell zur Ausführung der forensischen Blutdiagnose und anderer Eiweissdifferenzierungen auf biologischem Wege.

[Aus dem Universitäts-Laboratorium für physiologische und gerichtliche Chemie in Lausanne.]

Von Prof. Dr. **Casimir Strzyzowski.**

Mit 2 Figuren.

Zwecks leichterer Erkennung von spezifischen Trübungen bei der Vornahme des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens mit präzipitierenden Seris haben bereits Uhlenhuth und Beumer, E. Friedberger, W. A. Schmidt, Carnwath[1]), J. P. M'Gowan[2]) u. a.

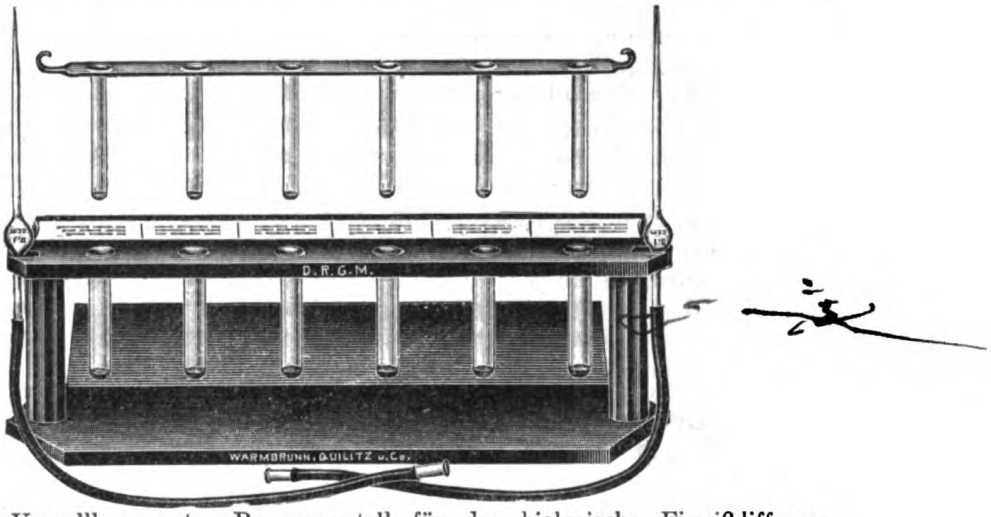


Fig. 1. Vervollkommnetes Reagensgestell für das biologische Eiweißdifferenzierungsverfahren.

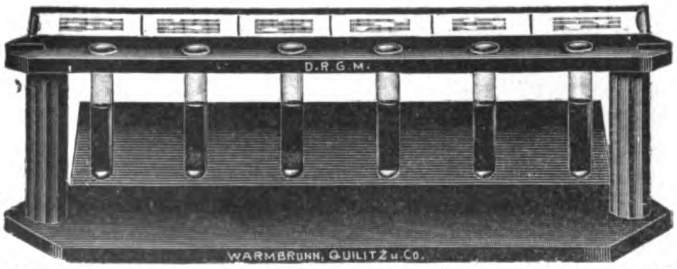


Fig. 2. Ergebnis einer positiven Präzipitinreaktion beim menschlichen Blut in Begleitung der erforderlichen und unentbehrlichen Kontrollen.

1) Uhlenhuth, P. u. Weidanz, O., Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens. 1909. p. 42 u. 53.

2) M'Gowan, Zwei praktische Methoden bei der gerichtlich-medizinischen Anwendung der Präzipitinprobe. (Zeitschr. f. biolog. Techn. u. Method. 1909. p. 392.)

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verschiedene Vervollkommnungen und Anweisungen angegeben, über welche in der in den unten angeführten Fußnoten zitierten Literatur die nötigen Aufschlüsse zu finden sind.

Unter Berücksichtigung der von diesen Autoren eingeführten Apparatur, habe ich mich bemüht, derselben noch weitere, aus meiner Laboratoriums- und Demonstrationspraxis erzielte Verbesserungen beizubringen. So entstand das hier abgebildete Reagensgestell, dessen Vorteile für die Präzipitinprobe sich aus den folgenden Sätzen ergeben:

1) Das Reagensgestell ist zur Aufnahme von anflugfreien, mit verstärktem Boden versehenen Reagensröhrchen, die demselben nicht, wie dies bisher üblich war, in einer Form, sondern in 2 Größen beigegeben werden, eingerichtet. Die größeren sind 6,5 ccm lang und 6,5 mm im Lichten weit, während die kleineren bei gleicher Länge nur einen lichten Durchmesser von 3,5 mm haben [3]). Bei letzteren kann noch mit 0,1 ccm eines Eiweißauszuges die Präzipitinreaktion vorgenommen werden.

2) Das Gestell ist zur besseren Beurteilung des Befundes mit einem schräg befestigten schwarzen Schirm, der die Abwendung des Lichtes bezweckt, ausgestattet. Die 2 beigegebenen, auf 0,1 ccm kalibrierten, fein ausgezogenen Pipetten sind zur leichteren Aufnahme bzw. Einführung von präzipitierenden Seris bestimmt.

3) Jedes Gestell ist außerdem mit 12 über jedem Röhrchen entsprechend abgeteilten Kartenblättern, die oberhalb eingeschoben werden, versehen. Auf denselben ist der bei der Anstellung der Präzipitinreaktion bei jedem Röhrchen zu beobachtende quantitative Vorgang im Sinne der von Uhlenhuth anempfohlenen Anordnung aufgedruckt. Hierbei kommt nicht nur die forensische Ermittelung von menschlichem Bluteiweiß allein in Betracht, sondern es werden auch sämtliche Möglichkeiten von Eiweißdiagnosen berücksichtigt. Für Anmerkung der Ergebnisse ist gleichfalls genügend Platz vorgesehen.

Die Herstellung des Gestelles hat die Firma Warmbrunn, Quilitz u. Co. in Berlin übernommen.

---

3) Die Reagensröhrchen dürfen nur mit Vogelfedern gereinigt werden. Die Anwendung von Draht oder Sand ist unzulässig!

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inhalt.

van der Bogert, Frank, An epidemic of throat infection with glandular enlargement, p. 593.
Gózony, Ludwig, Kapselbildung bei den Bakterien der Septicaemia haemorrhagica, p. 594.
v. Hellens, O., Untersuchungen über Streptolysin, p. 602.
Hilgermann, R., Weitere Erfahrungen mit meiner Methode der Ansetzung der Widalschen Reaktion mittels Typhus- und Paratyphusmischbouillon, p. 645.
Krontowski, A., Zur Frage über die Typhus- und Dysenterieverbreitung durch Fliegen, p. 586.
v. Lingelsheim, Zur Frage der Variation der Typhusbacillen und verwandter Gruppen, p. 577.
Löwenstein, Ernst, Beitrag zur Chemie des Tuberkelbacillus, p. 591.
Mereshkowsky, S. S., Erhaltung der Virulenz des Bacillus Danysz auf Agarkulturen, p. 597.
Negri, Adelchi, Beobachtungen über Haemoproteus, p. 599.
Sachs-Mücke, Eine von Prof. v. Lingelsheim beschriebene Typhusbakterienform im Vergleich zu den bisher bekannt gewordenen, sogenannten Mutationen, p. 582.
Strzyzowski, Casimir, Ein praktisches Reagensgestell zur Ausführung der forensischen Blutdiagnose und anderer Eiweißdifferenzierungen auf biologischem Wege, p. 653.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde" richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Die Herren Mitarbeiter werden höflichst gebeten, bereits fertiggestellte Klischees — falls solche mit den Manuskripten abgeliefert werden — nicht der Redaktion, sondern direkt der Verlagshandlung Gustav Fischer in Jena einzusenden.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 68. Heft 8.

Inhaltsverzeichnis.

I. Verzeichnis der in Band 68 enthaltenen Arbeiten.

Bauer, Theodor, Ueber die Sarcina tetragena. 470
Bemelmans, E., L'Etiologie et la thérapie de la fièvre typhoïde (Pferdestaupe). 8
Bertarelli, E., Ueber die Gegenwart von mittels Komplementablenkung in den Seris gegen Schlangengift nachweisbaren Antikörpern. 67
— Bakteriologische Untersuchungen über die Winterschläfer. 566
— und **Tedeschi, A.,** Experimentelle Untersuchungen über das Gift der Hornisse (Vespa crabro L.). 309
Bevacqua, Alfredo, Fuso-spirillare Assoziation in einem Falle von Pseudoelephantiasis des unteren linken Gliedes bei einem Araber. 182
Bierast, W. und **Lamers, A. J. M.,** Phobrol im Laboratoriumsversuch und in der Praxis. 207
Bitter, Ludwig, Neues zur Technik der Sporen- und Gonokokkenfärbung, zugleich Mitteilungen über milzbrandähnliche und wandernde Erdbacillen. 227. 574
van der Bogert, Frank, An epidemic of throat infection with glandular enlargement. 593
Bruschettini, Untersuchungen über die Vaccination gegen Rindertuberkulose an Laboratoriumstieren (Kaninchen, Meerschweinchen). 337
Craig, T. s. **Twort, C. C.**
Csernel, Eugen, Beiträge zur sogenannten Mutation bei Choleravibrionen. 145
Dendrinos, Georges, Ueber einen neuen Krankheitserreger der Trypanosomengruppe. 29
Fermi, Claudio, Ueber Spezifizität und andere Eigenschaften der Ektoproteasen. I. 433
Finzi, Guido, Ueber die Spezifizität und über den diagnostischen Wert der „Thermopräzipitinreaktion" von Ascoli bei der Erkennung des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs. Vorläufiger Bericht. 556
Galli-Valerio, B., Bacterium pseudopestis murium n. sp. 188
Gleitsmann, Beitrag zur Entwickelungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien). 31
— Ueber die Beziehungen der Borrelien (Spirochäten) zu den Wirtszellen. 493
Gózony, Ludwig, Kapselbildung bei den Bakterien der Septicaemia haemorrhagica. 594
von Hellens, O., Untersuchungen über Streptolysin. 602
Heydenreich, L., Ein Erstarrungskasten für Nährmedien. 126
v. Hibler, Emanuel, Zur Kenntnis der pathogenen Anaëroben. Ein Kleinhirnabszeß, bedingt durch einen anaëroben Spaltpilz, bei chronischer eitrig-jauchiger Ostitis, Sinusthrombose und Carcinomentwickelung im rechten Felsenbein. 257
Hilgermann, R., Weitere Erfahrungen mit meiner Methode der Ansetzung der Widalschen Reaktion mittels Typhus- und Paratyphusmischbouillon. 645
Horimi, K., Ueber die pathogenen Wirkungen der Dysenterietoxine. 342
Isabolinsky, M. s. **Patzewitsch, B.**
Ishiwara, T., Ueber neue Färbeverfahren zur Darstellung granulierter Tuberkelbacillen. 113
Kalledey, Lajos, Der Einfluß der intravenösen Sublimatinjektion auf die Schutzstoffe des Organismus. 358
Kodama, H., Die Ursache der natürlichen Immunität gegen Milzbrandbacillen. Entstehung, Wesen und Beschaffenheit der Kapsel. 373
Konrádi, Daniel, Wie lange widersteht das Wutvirus in der Erde, an der Luft und in der Kälte? 483
Kostrzewski, J., Hämolytische Eigenschaften des Menschenserums auf 2—4 verschiedene Blutkörperchenarten zu gleicher Zeit untersucht. 51
Krontowski, A., Zur Frage über die Typhus- und Dysenterieverbreitung durch Fliegen. 586
Krumwiede, Charles und **Pratt, Josephine S.,** Dahlia-Agar als Unterscheidungsmittel zwischen Cholera- und anderen Vibrionen. 562
Lamers, A. J. M. s. **Bierast, W.**
Lentz, W. s. **Pfeiler, W.**
v. Lingelsheim, Zur Frage der Variation der Typhusbacillen und verwandter Gruppen. 577
Lipschütz, B., Filtrierbare Infektionserreger und maligne Tumoren. 323
Löwenstein, Ernst, Beitrag zur Chemie des Tuberkelbacillus. Vorläufige Mitteilung. 591
Mac Callum, G. A., Thoracocotyle croceus nov. gen., nov. sp. 335
Mazzetti, Loreto, Beitrag zum Studium des Stoffwechsels der Choleravibrionen. 129

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mereshkowsky, S. S., Erhaltung der Virulenz des Bacillus Danysz auf Agarkulturen. 597
Michligk s. **Strubell, Alexander.**
Mieremet, C. W. G. s. **de Negri, Ernestine.**
Miyagawa, Yoneji, Ueber den Wanderungsweg des Ankylostomum duodenale (caninum) bei oraler Infektion. Vorläufige Mitteilung. 201
—, Ueber den Wanderungsweg des Schistosomum japonicum durch Vermittlung des Lymphgefäßsystems des Wirtes. II. Mitteilung. 204
Natonek, Desider, Zur Kenntnis der kulturellen Eigenschaften einiger Coli-Stämme. 166
Negri, Adelchi, Beobachtungen über Haemoproteus. 599
de Negri, Ernestine, u. Mieremet, C. W. G., Zur Aetiologie des malignen Granuloms. 292
Oette, Ernst, Ein abweichender Paratyphusstamm, der Zucker ohne Gasbildung zersetzt. 1
Ogawa, M., Quelques observations sur le dimorphisme de Trypanosoma Pecaudi. 332
Patzewitsch, B. und **Isabolinsky, M.,** Ein Beitrag zur Technik der Gewinnung von Schweinerotlauf- und Milzbrandheilseris. 117
Pfeiler, W. und **Lentz, W.,** Ueber die Herstellung von festen Nährböden ohne Verwendung des Fleischwassers und der Fleischbrühe. Ein Vorschlag zur Vereinfachung der Herstellungsweise und Verbilligung des Kulturmaterials. 122
— und **Rehse, A.,** Ueber das Vorkommen von Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergifter bei Vögeln. Paratyphus B-Infektion beim Huhn. 174
Pollak, Richard, Ueber Formenwechsel bei dem Bacillus faecalis alcaligenes. 288
Pratt, Josephine S. s. **Krumwiede, Charles.**
v. Prowazek, S., Ueber reine Trypanosomenstämme. 498
de Raadt, O. L. E., Ueber einen bisher unbekannten menschlichen Krankheitserreger. 318
von Rátz, Stefan, Ueber die Piroplasmose der Schafe. 194
Rehse, A. s. **Pfeiler, W.**
Sachs-Müke, Eine von Prof. v. Lingelsheim beschriebene Typhusbakterienform im Vergleich zu den bisher bekannt gewordenen sogenannten Mutationen. 582
v. Schuckmann, W. und **Wernicke, K.,** Einiges über Methoden und Ergebnisse der Trypanosomenzüchtung. 241
Shibayama, G., Experiments on the prophylactic inoculation against the experimental plague pneumonia in guinea-pigs. 57
Simon, Gerhard, Ueber Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung. 72. 575
Smith, J. Henderson, On the Organisms of the Typhoid-Colon Group and their Differentiation. 151
Strubell, Alexander und **Michligk,** Ueber pharmako-dynamische Einflüsse auf den opsonischen Index. 501
Strzyzowski, Casimir, Ein praktisches Reagensgestell zur Ausführung der forensischen Blutdiagnose und anderer Eiweißdifferenzierungen auf biologischem Wege. 653
Tedeschi, A. s. **Bertarelli, E.**
Twort, C. C. and **Craig, T.,** The Pathogenicity of Johne's Bacillus compared with that of other acid-fast Bacilli for some of the Laboratory Animals. 455
Valletti, Guido, Ueber einen neuen Nährboden zur sehr raschen Entwicklung des Tuberkelbacillus. Vorläufige Mitteilung. 239
Voigt, Leonhard, Die Kuhpockenimpfung und das Lama. 49
Wedensky, K. K., Ueber ein Verfahren zur unmittelbaren Züchtung von Tuberkelbacillen aus menschlichen und tierischen Organen. 429
Wernicke, K. s. **von Schuckmann, W.**

II. Sachverzeichnis.

Abszeß, Kleinhirn-, durch Anaëroben verursacht. 257
Acridium aegyptium, proteolyt. Enzyme 443
Actinia sp., proteolyt. Enzyme. 444
Actinomyces, Kultur. 125
Actinosphaerium sp., proteolyt. Enzyme. 445
Adrenalin, Wirkung auf d. opson. Index. 516
Aeolis sp., proteolyt. Enzyme. 442
Agabres calonotus, proteolyt. Enzyme. 443
Agalactia contagiosa, Aetiol. 324
Agar, Dahlia-, zur Differentialdiagnose von Choleravibrionen. 562
Agave americana, proteolyt. Enzyme. 448
— beaucarnei, proteolyt. Enzyme. 448
Aggutination von Anaëroben. 285
— (Widal) mittel Typhus- und Paratyphus-Mischbouillon. 645
Agglutinine, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 364
Akis spinosa, proteolyt. Enzyme. 443

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Akne, Behandlung mit Staphylokokkenvaccine. 511
Alauda arvensis, proteolyt. Enzyme. 437
Alkali, Wirkung auf Streptolysin. 637
Amoeba sp., proteolyt. Enzyme. 445
Amorphophallus rivieri, proteolyt. Enzyme. 449
Amphibien, proteolyt. Enzyme bei denselb. 440
Anämie, perniziöse, der Pferde, Aetiol. 324
Anagallis arvensis, proteolyt. Enzyme. 448
Ananas sativa, proteolyt. Enzyme. 449
Anas boschas, proteolyt. Enzyme 439
Anchylostomum caninum, Wanderungsweg bei oraler Infektion. 201
— duodenale, Wanderungsweg bei oraler Infektion. 201
Anguilla vulgaris, proteolyt. Enzyme. 441
Anguis fragilis, proteolyt. Enzyme. 440
Antikörper in Schlangengiftseris. 67
—, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 358
Antistreptolysin, Entstehen und Vorkommen in verschiedenen Seris. 621
Aphrodite sp., proteolyt. Enzyme. 444
Aplopinako, Aetiologie. 29
Arachniden, proteolyt. Enzyme bei denselb. 444
Arctomys marmota, Bakterienflora des Magendarmkanals im Winterschlafe. 569
Arenicola sp., proteolyt. Enzyme. 444
Arsen, Wirkung auf d. opson. Index. 513
Aryon rufus, proteolyt. Enzyme. 442
Arzneimittel, Wirkung auf d. opson. Index. 501
Ascaris lumbricoides, proteolyt. Enzyme. 444
— vituli, proteolyt. Enzyme. 444
Ascites, Wirkung auf Bac. anthracis. 396
Asparagus officinalis, proteolyt. Enzyme. 449
Aspergillus candidus, proteolyt. Enzyme. 453
— flavus, proteolyt. Enzyme 453
— fumigatus, proteolyt. Emzyme. 453
— glaucus, proteolyt. Enzyme. 453
— niger, proteolyt. Enzyme. 453
— oryzae, proteolyt. Enzyme. 453
Aspidistra elatior, proteolyt. Enzyme. 449
Astacus fluviatilis, proteolyt. Enzyme. 444
Astropecten aurantiacus, proteolyt. Enzyme. 444
Ateuchus laticollis, proteolyt. Enzyme. 443
Athene noctua, proteolyt. Enzyme. 436
Auswurf Tuberkulöser, Desinfektion mit Phobrol. 211
Autolyse und proteolyt. Enzyme. 454
Avena sativa, proteolyt. Enzyme. 449
Bacillus abortus, Kultur. 124
— acidi lactici, proteolyt. Enzyme. 450
— acidi lactici, Kultur. 124
— alcaligenes, Variation. 578
— alliaceus, proteolyt. Enzyme. 450
— anthracis s. a. Milzbrand.
— —, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Hämolyse. 388
Bacillus anthracis, Kapsel, Beschaffenheit, Entstehung. 375
— —, Kultur. 124
— —, Sporenbildung. 223
— —, Wirkung von Ascites. 396
— —, Wirkung von Serum. 378
— avisepticus, Kapselbildung. 595
— —, Kultur. 124
— bipolaris septicus, Kapselbildung. 594
— botulinus, Sporenbildung. 232
— Buttersäure-, Kanincheninfektion. 464
— butyricus, Kultur. 124
— —, Sporenbildung. 232
— canisepticus, Kaspelbildung. 596
— cavicida, proteolyt. Enzyme. 450
— coli, Differentialdiagnose. 167
— —, proteolyt. Enzyme. 450
— — dysentericum Celli, proteolyt. Enzyme. 450
— coli-Gruppe, Differenzierung. 151
— —, Kulturelles. 151
— —, Systematisches. 157
— coli, Kultur. 124
— —, Kulturelles. 166
— cumiculicida, Kapselbildung. 596
— Danysz auf Agarkulturen, Virulenzerhaltung. 597
— diphtheriae s. a. Diphtherie.
— —, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Kultur. 124
— —, Wirkung von Phobrol. 208
— dysenteriae s. a. Ruhr.
— —, Kultur. 124
— —, Toxin, Arten. 349
— —, Toxin, Lokalisation im Bakterienleibe. 349
— —, Toxin, pathogene Wirkung. 342
— enteritidis Gärtner, Differentialdiagnose von Bac. coli. 170
— — —, Geflügelinfektion. 174
— — Gärtner-Gruppe, Differenzierung. 159
— — -Gruppe, Variation. 578
— —, Kultur. 124
— Erd-, Sporenbildung. 233
— faecalis alcaligenes, Formenwechsel. 288
— Friedländeri, proteolyt. Enzyme. 450
— fusiformis, Pseudoelephantiasis, Rolle bei derselben. 182
— glischobacter, proteolyt. Enzyme. 450
—, Gras-, Kanincheninfektion. 464
— helixoides, Kulturelles. 234
— icteroides, proteolyt. Enzyme. 450
— Johnes, Geflügelinfektion. 460
— —, Kanincheninfektion. 456
— —, Pathogenität. 455
— mallei, Kultur. 124
— mesentericus vulgatus, proteolyt. Enzyme. 450
— — —, Kultur. 125
— — —, Sporenbildung. 233
— migrans, Sporenbildung. 233
— Mist-, Kultur. 124
— multiformis, proteolyt. Enzyme. 451
— muripestifer, proteolyt. Enzyme. 450
— mustelae septicus, Kapselbildung. 596
— mycoides, proteolyt. Enzyme. 450

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bacillus mycoides, Sporenbildung. 233
— oedematis maligni, proteolyt. Enzyme. 450
— — —, Sporenbildung. 232
— paracoli, Kulturelles. 166
— paratyphi, Differentialdiagnose von Bac. coli. 170
— —, Geflügelinfektion. 174
— —-Gruppe, Differenzierung. 159
— — —, Variation. 578
— —, Kultur. 124
— — und typhi-Mischbouillon zur Widalschen Reaktion. 645
— —, Zucker ohne Gasbildung zersetzend. 1
— phlei, Geflügelinfektion. 463
— —, Kaninchenninfektion. 460
— phosphorescens, Kultur. 124
— prodigiosus, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Kultur. 125
— pseudoanthracis, Kultur. 125
— pseudodiphthericus, proteolyt. Enzyme 450
— putrificus filamentosus, proteolyt. Enzyme. 451
— pyocyaneus, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Wirkung von Phobrol. 225
—, Rauschbrand-, Sporenbildung. 232
— rhusiopathiae suis, Kultur. 124
— rigidus, proteolyt. Enzyme. 451
—, Smegma-, Kaninchenninfektion. 464
— sporogenes regularis, proteolyt. Enzyme. 451
— — saccharolyticus, proteolyt. Enzyme. 451
— — zoogloicus, proteolyt. Enzyme. 451
— subtilis, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Sporenbildung. 233
— —, Wirkung von Phobrol. 223
— suipestifer, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Kultur. 124
— suisepticus, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Kapselbildung. 594
— tenuis spatuliformis, proteolyt. Enzyme. 451
— tetani, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Sporenbildung. 232
—, Timothee-, Kultur. 124
— tuberculosis s. a. Tuberkulose.
— —, Chemie. 591
— —, Färbung. 237
— —, granuläre Form, Färbung. 113
— —, Kultur. 124. 591
— —, —, unmittelbare, aus Organen. 429
— —, Nährboden (Kultur). 239
— —, Wirkung von Phobrol. 211
— — piscium, Kaninchenninfektion. 464
— typhi s. a. Typhus abdominalis.
— —, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Form Lingelsheim. 582
— —-Gruppe, Differenzierung. 151
— — —, Kulturelles. 151
— — —, Systematisches. 157
— — —, Variation. 577
— —, Kultur. 124
— —, Morphologie. 577. 582
— —, Mutation. 577. 582
Bacillus typhi und paratyphi-Mischbouillon zur Widalschen Reaktion. 645
— —, Variation. 577
— —, Wirkung von Phobrol. 208
Bacterium cholerae gallinarum, proteolyt. Enzyme. 450
— fluorescens liquefaciens, proteolyt. Enzyme. 450
— ozenae, proteolyt. Enzyme. 450
— phosphoreum, proteolyt. Enzyme. 450
— pseudopestis murium n. sp., Morphol., Kulturelles. 189
— rubrum, proteolyt. Enzyme. 450
— syncyaneum, proteolyt. Enzyme. 450
Bakterien, anaërobe, Agglutininbildung. 285
—, —, Eiterung, Ursache derselben. 257
—, —, Pathogenität. 257
—, —, Präzipitinbildung. 286
—, Enzyme, proteolyt. bei denselben. 450
—, Färbung. 113. 227. 574
— -Flora des Darmes bei Winterschläfern 567
— — des Magens bei Winterschläfern. 569
—, Indolbildung. 140. 172
—, Kapsel, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 595
—, Kapselbildung. 375. 594
—, Mutation. 145. 577. 582
—, säurefeste, Kaninchenninfektion. 464
— der Septikämie, hämorrhag., Kapselbildung. 594
—, Sporenbildung. 232
—, Variation. 577. 582
— Vorkommen im Fliegendarm. 589
—, Wirkung von Phobrol. 208
Bakterizidie durch Serum. 378
Beta vulgaris var. sacchar. proteolyt. Enzyme. 449
Blaps mucronata, proteolyt. Enzyme. 443
Blatta orientalis, proteolyt. Enzyme. 443
Blut-Diagnose, forensische, Reagenzgestell. 653
Boden, Widerstandsfähigkeit des Wutvirus in demselben. 483
Borrelien, Beziehungen zu den Wirtszellen. 493
—, Entwickelungsgeschichte. 31
—, Morphologie. 496
—, Phagozytose. 493
Botalis grisota, proteolyt. Enzyme. 438
Botrytis bassiana, proteolyt. Enzyme. 453
— cinerea, proteolyt. Enzyme. 453
— fragariae, proteolyt. Enzyme. 453
Brachycerus corrosus, proteolyt. Enzyme. 443
Brom, Wirkung auf den opson. Index. 505
Broussonetia papyrifera, proteolyt. Enzyme. 448
Bubos bison, proteolyt. Enzyme. 443
Buttersäurebacillus, Kaninchenninfektion. 464
Cancer sp., proteolyt. Enzyme. 444
Canis familiaris, proteolyt. Enzyme. 436
Cannabina linota, proteolyt. Enzyme. 438
Cannabis sativa, proteolyt. Enzyme. 449

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Cantharus orbicularis, proteolyt. Enzyme. 442
Carchesium sp., proteolyt. Enzyme. 445
Carcinus moenas, proteolyt. Enzyme. 444
Carduelis elegans, proteolyt. Enzyme. 437
Carobus morbillosus, proteolyt. Enzyme. 443
Cavia cobaya, proteolyt. Enzyme. 436
Cecropis rustica, proteolyt. Enzyme. 438
Charadrius auratus, proteolyt. Enzyme. 439
Chiton sp., proteolyt. Enzyme. 442
Chloris hortensis, proteolyt. Enzyme. 437
Chondrosia sp., proteolyt. Enzyme. 444
Chrysomela varians, proteolyt. Enzyme. 443
Chrysophris aurata, proteolyt. Enzyme. 441
Cladothrix dichotoma, proteolyt. Enzyme. 450
Coccinella septempunctata, proteolyt. Enzyme. 443
Coccobacillus liquefaciens, proteolyt. Enzyme. 451
Cölenteraten, proteolyt. Enzyme bei denselben. 444
Columba livia, proteolyt. Enzyme. 437
Conger vulgaris, proteolyt. Enzyme. 441
Corvus cornix, proteolyt. Enzyme. 436
Corylus avellana, proteolyt. Enzyme. 449
Corynebacterium granulomatis maligni, Morphol., Kulturelles. 300
Coturnis communis, proteolyt. Enzyme. 437
Crustaceen, proteolyt. Enzyme bei denselb. 440
Cucurbita maxima, proteolyt. Enzyme. 448
— pepo, proteolyt. Enzyme. 449
Culex pipiens, proteolyt. Enzyme. 443
Curruca atricapilla, proteolyt. Enzyme. 438
Cycas revoluta, proteolyt. Enzyme. 449
Cynomyia s. Sarcophaga.
Dahlia-Agar als Unterscheidungsmittel zwischen Cholera und anderen Vibrionen. 562
Darm, Bakterienflora bei Winterschläfern. 567
—, Fliegen-, Bakterien in demselben. 589
Dentex vulgaris, proteolyt. Enzyme. 440
Desinfektion des Auswurfes Tuberkulöser mit Phobrol. 211
— von Gummihandschuhen mit Phobrol. 216
— der Hände mit Phobrol. 214
— mit Phobrol. 207
Dioscorea bulbifera, proteolyt. Enzyme. 449
Diphtherie s. a. Bacillus diphtheriae.
—, Empfänglichkeit der Winterschläfer. 573
Discoglossus pictus, proteolyt. Enzyme. 440
Ditiscus marginalis, proteolyt. Enzyme. 443
Doryopsis sp., proteolyt. Enzyme. 442
Dysenterie s. a. Bacillus dysenteriae, Ruhr.
Echinodermen, proteolyt. Enzyme bei denselben. 444
Eiterung, durch Anaëroben verursacht. 257
Eiweiß-Differenzierung, biolog., Reagenzgestell. 653
Ektoproteasen, Spezifizität. 433
Elephantiasis, Pseudo-, Aetiol., Histol. usw. 182
Encephalitis, durch Sarcina tetragena verursacht. 471
Enzyme, Ekto-, proteolyt., Spezifizität. 433
—, proteolyt., bei Amphibien. 440
—, —, bei Arachniden. 444
—, —, und Autolyse. 454
—, —, bei Bakterien. 450
—, —, bei Cölenteraten. 444
—, —, bei Crustaceen. 444
—, —, bei Echinodermen. 444
—, —, bei Fischen. 440
—, —, bei Insekten. 442
—, —, bei Mollusken. 442
—, —, bei Pflanzen. 448
—, —, bei Protozoen. 445
—, —, bei Reptilien. 439
—, —, bei Säugetieren. 436
—, —, bei Schimmelpilzen. 453
—, —, bei Schwämmen. 444
—, —, bei Vögeln. 436
—, —, bei Weichtieren. 442
—, —, bei Würmern. 444
Epeira sp., proteolyt. Enzyme. 444
Ephemera vulgata, proteolyt. Enzyme. 443
Erakis infecta, proteolyt. Enzyme. 444
Erdbacillus, Sporenbildung. 233
Erde, Widerstandsfähigkeit des Wutvirus in derselben. 483
Erinaceus europaeus, proteolyt. Enzyme. 436
Eristalis tenax, proteolyt. Enzyme. 443
Eropinota hirta, proteolyt. Enzyme. 443
Erstarrungskasten für Nährmedien. 126
Euphorbia altissima, proteolyt. Enzyme. 448
— globosa, proteolyt. Enzyme. 448
— pubescens, proteolyt. Enzyme. 448
Euplotes sp., proteolyt. Enzyme. 445
Eustrongylus gigas, proteolyt. Enzyme. 444
Färbung des Bac. tuberculosis. 113. 237
— von Micrococcus gonococcus. 237. 574
— von Sporen. 227. 574
Falcus tinunculus, proteolyt. Enzyme. 436
Ficus carica, proteolytische Enzyme. 448
Fische, proteolyt. Enzyme bei denselb. 440
Fledermäuse, Bakterienflora des Magendarmkanals im Winterschlafe. 569
Fliegen, Darm, Bakterien in demselb. 589
—, Ruhrverbreitung. 586
—, Typhusverbreitung. 586
Forficula auricularia, proteolytische Enzyme. 443
Fringilla coelebs, proteolyt. Enzyme. 437
Frosch, Milzbrandimmunität. 389
Fulica atra, proteolytische Enzyme. 439
Fusus sp., proteolytische Enzyme. 442
Gadus morrhua, proteolytische Enzyme. 442
Galeus canis, proteolytische Enzyme. 441
Gallinago gallinula, proteolyt. Enzyme. 439
Gallus domesticus, proteolyt. Enzyme. 436
Gastrus equi, proteolytische Enzyme. 443
Geflügel, Infektion mit Bac. enteritidis Gärtner. 174
—, Infektion mit Bac. phlei. 463
—, Infektion mit Johnes Bacillus. 460
—, Paratyphus. 174
Geflügelpest, Aetiologie. 323
Geflügelpocken, Aetiologie. 324

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gelbfieber, Aetiologie. 324
Geodia sp., proteolytische Enzyme. 444
Geschwülste, maligne, Aetiologie. 292. 323
—, maligne, und Infektionserreger, filtrierbare. 323
Gift, Hornissen- s. Hornissen-Gift.
—, Schlangen- s. Schlangen-Gift.
Gongylus ocellatus, proteolyt. Enzyme. 439
Gordius aquaticus, proteolyt. Enzyme. 444
Granulom, malignes, Aetiologie. 292
—, —, Histologie. 296
Grasbacillus, Kaninchenin fektion. 464
Gryllotalpa vulgaris, proteolyt. Enzyme. 443
Gryllus campestris, proteolyt. Enzyme. 443
Gummihandschuhe, Desinfektion mit Phobrol. 216
Gymnothorax murena, proteolytische Enzyme. 441
Gypselus apus, proteolytische Enzyme. 438
Hämolyse durch Bac. anthracis. 388
— durch Hornissen-Gift. 316
— durch Menschenserum, an 2—4 Blutkörperchenarten zugleich untersucht. 51
— durch Streptokokken. 602
Hämolysin, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 367
Haemopis sp., proteolytische Enzyme. 444
Haemoproteus columbae, Zyklus. 601
Hände, Desinfektion mit Phobrol. 214
Halteridien u. Trypanosomen, Beziehungen. 600
Halteridium, Kultur. 250
Halteridium columbae, Zyklus. 601
Handschuhe, Gummi-, Desinfektion mit Phobrol. 216
Harnstoff, Wirkung auf d. opson. Index. 512
Helix pisana, proteolyt. Enzyme. 442
Hirudo officinalis, proteolyt. Enzyme. 444
Holothuria tubulosa, proteolyt. Enzyme. 444
Homarus vulgaris, proteolyt. Enzyme. 444
Hordeum sativum, proteolyt. Enzyme. 449
Hormogaster Redii, proteolyt. Enzyme. 444
Hornissen, Enzyme, proteolytische. 443
— -Gift, Hämolyse. 316
— —, Wirkung. 313
Hühner-Leukämie, Aetiologie. 324
—, Milzbrandimmunität. 389
—, Paratyphus. 174
Hund, proteolyt. Enzyme bei demselb. 436
Hyacinthus orientalis, proteolytische Enzyme. 449
Hydra sp.. proteolyt. Enzyme. 444
Hydrophilus piceus, proteolyt. Enzyme. 443
Hyrcinia sp., proteolyt. Enzyme. 444
Hyster bimaculatus, proteolyt. Enzyme. 443
Hyster major, proteolytische Enzyme. 443
Immunisierung gegen Milzbrand. 117
— gegen die Pestpneumonie der Meerschweinchen. 57
— gegen Pferdestaupe. 20
— gegen Rindertuberkulose. 337
— gegen Schweinerotlauf. 117
— gegen Wut. 72. 575
Immunität, natürliche, gegen Milzbrand, Ursache. 373
Immunkörper, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 358
Impfung, Kuhpocken- und Lama. 49
Index, opsonischer, Wirkung von Adrenalin. 516
—, —, Wirkung von Arsen. 513
—, —, Wirkung von Brom. 505
—, —, Wirkung pharmako-dynamischer Einflüsse. 501
—, —, Wirkung von Harnstoff. 512
—, —, Wirkung von Jod. 505
—, —, Wirkung von Kochsalz. 512
—, —, Wirkung von Lezithin-Perdynamin. 532
—, —, Wirkung von Pankreon. 516
—, —, Wirkung von Parathyreoidin. 516
—, —, Wirkung von Pituitrin. 516
—, —, Wirkung von Salvarsan. 515
—, —, gegenüber Staphylokokken. 503
—, —, Wirkung von Thyreoidin. 503
Indol, Bildung durch Vibrio cholerae. 140
Infektionserreger, filtrierbare, und maligne Geschwülste. 323
Infektionskrankheiten, Empfänglichkeit der Winterschläfer. 572
—, Verbreitung durch Fliegen. 586
Insekten, proteolyt. Enzyme bei denselb. 442
Jod, Ausscheidung nach Gebrauch von Jodpräparaten. 523
—, Wirkung auf den opsonischen Index. 505
Johnes Bacillus s. Bacillus, Johnes.
Johnes Krankheit. 455
Ixodes ricinus, proteolyt. Enzyme. 444
Kälte, Wirkung auf das Wutvirus. 490
Kaninchen, Enzyme, proteolytische, bei denselben. 436
—, Infektion mit Johnes Bacillus. 456
—, — mit Bac. phlei. 460
—, — mit Bac. tubercul. piscium. 464
—, — mit säurefesten Bakterien. 464
—, — mit Buttersäurebacillen. 464
—, — mit Grasbacillus. 464
—, — mit Smegmabacillen. 464
—, Milzbrand. 406
—, Vaccination gegen Rindertuberkulose. 337
Kapsel des Bac. anthracis, Beschaffenheit, Entstehung. 375
—, Bakterien-, Darstellung mittels Tuscheverfahrens. 595
—, Bildung bei Bac. avisepticus. 595
—, — bei Bac. bipolaris septicus. 594
—, — bei Bac. cavisepticus. 596
—, — bei Bac. cuniculicida. 596
—, — bei Bac. mustelae septicus. 596
—, — bei Bac. suisepticus. 594
—, — bei Bakterien der hämorrhagischen Septikämie. 594
Karbunkel, hämatischer, Diagnose mittels Thermopräzipitinreaktion. 556
Karzinom im Felsenbein und Kleinhirnabszeß. 257
Kleinhirn-Abszeß, durch Anaeroben verursacht. 257
Kochsalz, Wirkung auf den opsonischen Index. 512

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Komplement, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 360
Komplementbindung und Antikörper in Schlangengiftseris. 67.
Krankheit, Johnes. 455
Krankheitserreger, menschlicher, bisher unbekannter. 318
Kuhpockenimpfung und Lama. 49
Lacerta muralis, proteolyt. Enzyme. 439
Lähmungen im Verlauf der Tollwutschutzimpfung. 72. 575
Lagenaria vulgaris, proteolyt. Enzyme. 449
Lama und Kuhpockenimpfung. 49
Lamine. 50
Larus argentatus, proteolyt. Enzyme. 439
— marinus, proteolyt. Enzyme. 439
Lepus cuniculus, proteolyt. Enzyme. 436
Leukocytozoon und Trypanosomen, Beziehung. 250
Leukämie, Hühner-, Aetiologie. 324
Leukozyten, Wirkung intravenöser Sublimatinjektion. 363
Lezithin Perdynamin, Wirkung auf den opsonischen Index. 532
Libellula depressa, proteolyt. Enzyme. 443
Licinus granulatus, proteolyt. Enzyme. 443
Limax agrestis, proteolyt. Enzyme. 442
Linum usitatissimum, proteolyt. Enzyme. 449
Littorina sp., proteolyt. Enzyme. 442
Locusta viridis, proteolyt. Enzyme. 443
Loligo vulgaris, proteolyt. Enzyme. 442
Lucilia caesar, proteolyt. Enzyme. 443
— —, Ruhrverbreitung. 587
— —, Typhusverbreitung. 587
Lupinus hirsutus, proteolyt. Enzyme. 449
Lysin, Strepto- s. Streptolysin.
Mäuse, proteolyt. Enzyme bei denselb. 436
—, Milzbrand. 410
Magen, Bakterienflora bei Winterschläfern. 569
Malaria der Vögel. 498
Manteltiere (Salpa), proteolyt. Enzyme. 442
Mantis religiosa, proteolyt. Enzyme. 443
Maul- und Klauenseuche, Aetiologie. 324
Maya verrucosa, proteolyt. Enzyme. 444
Medusa sp., proteolyt. Enzyme. 444
Meerschweinchen, proteolytische Enzyme bei demselben. 436
—, Milzbrand. 418
—, Pestpneumonie, Immunisierung. 57
—, Vaccination gegen Rindertuberkulose. 337
Meerschweinchenlähme. Aetiologie. 323
Meleagris gallopavo, proteolyt. Enzyme. 437
Melolontha vulgaris, proteolyt. Enzyme. 443
Meningococcus, Kultur. 124
Meningo-encephalitis, durch Sarcina tetragena verursacht. 471
Meningo-myelitis, durch Sarcina tetragena verursacht. 471
Menschenserum, hämolytische Eigenschaften auf 2—4 Blutkörperchen zugleich untersucht. 51
Merops apiaster, proteolyt. Enzyme. 438
Merula vulgaris, proteolyt. Enzyme. 438
Micrococcus candicans, proteolytische Enzyme. 450
— cereus flavus, proteolyt. Enzyme. 450
— gonococcus, Färbung. 237. 574
— tetragenus, Differentialdiagnose von Sarcina tetragena. 476
— —, proteolyt. Enzyme. 450
Milzbrand, s. a. Bacillus anthracis.
—, Empfänglichkeit der Winterschläfer. 572
—, Immunität der Frösche. 389
—, — der Hühner. 389
—, — der weißen Ratten. 403
—, —, natürliche, Ursache. 373
— beim Kaninchen. 406
— bei Mäusen. 410
— bei Meerschweinchen. 418
— bei Pferden. 422
— bei Rindern. 422
— -Serum, Herstellung. 117
Mistbacillus Kultur. 124
Moena vulgaris, proteolyt. Enzyme. 442
Molluscum contagiosum, Aetiologie. 324
Mollusken, proteolytische Enzyme bei denselben. 442
Monilia candida, proteolyt. Enzyme. 453
— fructigena, proteolyt. Enzyme. 453
Mucor mucedo, proteolyt. Enzyme. 453
— rouxii, proteolytische Enzyme. 453
Mullus barbatus, proteolyt. Enzyme. 440
Murmeltier, Bakterienflora des Magendarmkanals im Winterschlafe. 569
Mus decumanus, proteolyt. Enzyme. 436
— — albinus, proteolyt. Enzyme. 436
— musculus, proteolyt. Enzyme. 436
Musca domestica, Ruhrverbreitung. 587
— —, Typhusverbreitung. 587
— vomitoria, proteolytische Enzyme. 443
Mutation bei Bac. typhi. 577. 582
— bei Vibrio cholerae. 145
Mya arenaria, proteolytische Enzyme. 442
Mycetozoen, proteolytische Enzyme. 445
Myelitis, durch Sarcina tetragena verursacht. 471
Mytilus edulis, proteolytische Enzyme. 442
Nährböden, Erstarrungskasten. 126
—, feste, Herstellung. 122
Nepa cinerea, proteolytische Enzyme. 443
Nephrops norvegicus, proteolyt. Enzyme. 444
Nereis sp., proteolytische Enzyme. 444
Nitrit, Bildung durch Vibrio cholerae. 129
Nocticula sp., proteolytische Enzyme. 445
Notonecta glauca, proteolyt. Enzyme. 443
Oblata melanura, proteolyt. Enzyme. 440
Octopus sp., proteolytische Enzyme. 442
Oidium lactis, proteolyt. Enzyme. 450
Onicus murarius, proteolyt. Enzyme. 444
Oospora nicotianae, proteolyt. Enzyme. 453
Opsonine gegenüber Staphylokokken. 503
—, Wirkung von Adrenalin. 516
—, — von Arsen. 513
—, — von Brom. 505
—, — pharmako-dynamischer Einflüsse. 501
—, — von Harnstoff. 512
—, — von Jod. 505
—, — von Kochsalz. 512

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Opsonine, Wirkung von Lezithin Perdynamin. 532
—, — von Pankreon. 516
—, — von Parathyreoidin. 516
—, — von Pituitrin. 516
—, — von Salvarsan. 515
—, — von Thyreoidin. 509
Oryctes nasicornis, proteolyt. Enzyme. 443
Otitis media purulenta und Kleinhirnabszeß. 257
Ovoplasma anucleatum n. sp., Beschreibung, Pathogenität. 318
Pagurus sp., proteolytische Enzyme. 444
Palinurus vulgaris, proteolyt. Enzyme. 444
Pankreon, Wirkung auf den opsonischen Index. 516
Paramaecium sp., proteolyt. Enzyme. 445
Parathyreoidin, Wirkung auf den opsonischen Index. 516
Paratyphus bei Hühnern. 174
Parus major, proteolytische Enzyme. 438
— palustris, proteolytische Enzyme. 439
Passer domesticus, proteolyt. Enzyme. 437
Patella sp., proteolytische Enzyme. 442
Pelomyza sp., proteolytische Enzyme. 445
Penicillium brevicaule, proteolytische Enzyme. 453
— glaucum, proteolytische Enzyme. 453
— toxicum, proteolytische Enzyme. 453
Percus, proteolytische Enzyme. 443
Perdynamin, Wirkung auf den opsonischen Index. 532
Peripneumonie der Rinder, Aetiologie. 324
Pest-Pneumonie der Meerschweinchen, Immunisierung. 57
Pferde, Anämie, perniziöse, Aetiologie. 324
—, Milzbrand. 422
— -Staupe, Aetiologie, Bakteriologie usw. 8
— —, Immunisierung. 20
— — -Virus, Filtration usw. 12
Pflanzen, proteolyt. Enzyme bei denselb. 448
Phagozytose und Milzbrand-Immunität. 373
— der Spirochäten. 493
Phalangides sp., proteolytische Enzyme. 444
Phaseolus multiflorus, proteolytische Enzyme. 449
— vulgaris, proteolytische Enzyme. 449
Philolimnos gallinula, proteolytische Enzyme. 439
Philomachus pugnax, proteolytische Enzyme. 439
Phobrol zur Desinfektion. 207
— zur Desinfektion des Auswurfes Tuberkulöser. 211
— zur Desinfektion von Gummihandschuhen. 216
— zur Desinfektion der Hände. 214
—, Giftigkeit. 213
—, Wirkung auf Bakterien. 208
Phryne vulgaris, proteolyt. Enzyme. 440
Phytolacca abessinica, proteolytische Enzyme. 449
— dioica, proteolytische Enzyme. 449
Pircunia dioica, proteolyt. Enzyme. 449
Piroplasma ovis, Erreger der Schafpiroplasmose. 197
Piroplasmose der Schafe in Ungarn. 194
Pisum sativum, proteolytische Enzyme. 449
Pituitrin, Wirkung auf d. opson. Index. 516
Pneumonie, Pest-, der Meerschweinchen, Immunisierung. 57
Pocke, brasilianische, Aetiologie. 324
Pocken, Aetiol. 324
Pocken-Impfung und Lama. 49
Poliomyelitis acuta, Aetiologie. 323
Präzipitine bei Anaeroben-Infektion. 286
Präzipitinreaktion, Thermo-, bei hämat. Karbunkel. 556
—, —, bei Rotlauf. 556
Pratincola rubicola, proteolyt. Enzyme. 439
Pristonycus algerinus, proteolytische Enzyme. 443
Prolysin, Bildung durch Streptokokken. 613
Proteasen, Ekto-, Spezifizität. 433
Proteosoma der Kanarienvögel, Einzellkultur. 498
Protozoen, proteolyt. Enzyme bei denselb. 445
Pseudoelephantiasis, Aetiol., Histol. usw. 182
Purpura sp., proteolytische Enzyme. 442
Pyrophthalma melanocephala, proteolytische Enzyme. 438
Rachen-Infektion mit Drüsenvergrößerung. 593
Rana esculenta, proteolyt. Enzyme. 440
Ratten, Bact. pseudopestis murinum-Infektion. 188
—, proteolytische Enzyme bei denselb. 436
—, weiße, Immunität gegen Milzbrand. 403
Reagenzgestell zur Ausführung der forensischen Blutdiagnose. 653
Reniera sp., proteolytische Enzyme. 444
Reptilien, proteolyt. Enzyme bei denselb. 439
Rhizostoma sp., proteolyt. Enzyme. 444
Ricinus communis, proteolyt. Enzyme. 448
Rinder, Milzbrand. 422
—, Peripneumonie, Aetiologie. 324
— -Tuberkulose, Vaccination gegen dieselbe. 337
Rotlauf, Diagnose mittels Thermopräzipitinreaktion. 556
Rubecula sylvestris, proteolyt. Enzyme. 438
Ruhr s. a. Bacillus dysenteriae.
— -Toxin, pathogene Wirkung. 342
—, Verbreitung durch Fliegen. 586
Saccharomyces albus, proteolytische Enzyme. 450
— flavus, proteolytische Enzyme. 450
— roseus, proteolytische Enzyme. 450
Säugetiere, proteolytische Enzyme bei denselben 436
Säure, Wirkung auf Streptolysin. 637
Salvarsan, Wirkung auf d. opson. Index. 515
Samoapocke, Aetiologie. 324
Sarcina aurantiaca, proteolyt. Enzyme. 450
— lutea, proteolytische Enzyme. 450
— rosea, proteolytische Enzyme. 450
— tetragena, Differentialdiagnose von Micrococcus tetragenus. 476
— —, Kulturelles. 475
— —, Ursache einer Meningo-encephalitis und -myelitis. 471

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sarcophaga carnaria, Ruhrverbreitung. 587
— —, Typhusverbreitung. 587
— mortuorum, Ruhrverbreitung. 587
— —, Typhusverbreitung. 587
Scaurus striatus, proteolyt. Enzyme. 443
Schafe, Piroplasmose, Vorkommen in Ungarn. 194
Schafpocke, Aetiologie. 324
Schilddrüse und Opsonine. 511
— bei Ratten, Bact. pseudopestis murium-Infektion. 188
Schimmelpilze, proteolytische Enzyme bei denselben. 453
Schistosomum japonicum, Wanderungsweg 204
Schlangengift-Serum, Antikörper in demselben. 67
Schutzstoffe des Organismus, Einfluß der intravenösen Sublimatinjektion. 358
Schwämme, proteol. Enzyme bei denselben. 444
Schweine, proteolyt. Enzyme bei denselben. 436
Schweinerotlauf, Diagnose mittels Thermopräzipitinreaktion. 556
— -Serum, Herstellung. 117
Scolopendra forficulata, proteolyt. Enzyme. 444
Scomberomorus maculatus, Wirt von Thoracocotyle croceus. 335
Scorpio europaeus, proteolyt. Enzyme. 444
Scyllium canicula, proteolyt. Enzyme. 441
Secale cereale, proteolyt. Enzyme. 449
Sepia officinalis, proteolyt. Enzyme. 442
Serinus hortulanus, proteolyt. Enzyme. 437
Serranus, proteolyt. Enzyme. 441
Serum, antibotropisches, Antikörper in demselben. 69
—, antikrotalisches, Antikörper in dems. 69
—, Hämolyse von 2—4 Blutkörperchenarten. 51
—, Milzbrand-, Herstellung. 117
—, Schlangengift-, Antikörper in demselb. 67
—, Schweinerotlauf-, Herstellung. 117
—, Wirkung auf Bac. anthracis. 378
Serumbehandlung des Milzbrandes. 117
— des Schweinerotlaufs. 117
Serumdiagnose des hämat. Karbunkels. 556
— des Rotlaufes. 556
— des Typhus abdominalis. 645
Siccotypus sp., proteolyt. Enzyme. 442
Sinapis alba, proteolyt. Enzyme. 449
Sinusthrombose und Kleinhirnabszeß. 257
Siphonophora sp., proteolyt. Enzyme. 444
Smegmabacillus, Kaninchenintektion. 464
Solea vulgaris, proteolyt. Enzyme. 440
Spirochaete granulosa penetrans n. sp., Entwickelung. 33
— marchouxi, Entwickelung. 34
Spirochäten, Beziehungen zu den Wirtszellen. 493
—, Einschlüsse. 32
—, Entwickelungsgeschichte. 31
—, Kultur. 242
—, Morphologie. 496
Spirochäten, Phagozytose. 493
—, Pseudoelephantiasis, Rolle bei derselb. 182
Spirographis sp., proteolyt. Enzyme. 444
Sporen, Färbung. 227. 574
Squatina angelus, proteolyt. Enzyme. 442
Squilla mantis, proteolyt. Enzyme. 444
Squinado sp., proteolyt. Enzyme. 444
Staphylococcus liquefaciens aurantiacus, proteolyt. Enzyme. 451
— pyogenes albus, proteolyt. Enzyme. 450
— — aureus, proteolyt. Enzyme. 450
— — —, Kultur. 124
— — —, Wirkung von Phobrol. 208
— — citreus, Kultur. 124
Staphylokokken, Index, opsonischer, gegenüber denselben. 503
Staupe, Pferde- s. Pferde-Staupe.
Sterigmatocystis alba, proteolyt. Enzyme. 453
Stoffwechsel des Vibrio cholerae. 129
Streptococcus pyogenes, proteolyt. Enzyme. 450
Streptokokken, Hämolyse. 602
—, Prolysinbildung. 613
—, Streptolysinbildung. 602
Streptolysin, Anti-, Entstehung und Vorkommen in verschiedenen Seris. 621
—, Bildung durch Streptokokken auf verschiedenen Nährböden. 602
—, Löslichkeit in Aether. 625
—, Wirkung von Alkali. 637
—, — auf verschiedene Blutarten. 623
—, — von Säure. 637
—, — der Temperatur. 622. 626
Streptothrix alba, proteolyt. Enzyme. 450
— carnea, proteolyt. Enzyme. 450
— eppingeri, proteolyt. Enzyme. 450
Stryx flammea, proteolyt. Enzyme. 436
Sturnus vulgaris, proteolyt. Enzyme. 438
Stylonychia sp., proteolyt. Enzyme. 445
Suberites sp., proteolyt. Enzyme. 444
Sublimat-Injektion, intravenöse, Einfluß auf die Schutzstoffe des Organismus. 358
— —, —, Wirkung auf Agglutinine. 364
— —, —, — auf Hämolysine. 367
— —, —, — auf das Komplement. 360
— —, —, — auf Leukozyten. 353
Sus scrofa, proteolyt. Enzyme. 436
Sykon sp., proteolyt. Enzyme. 444
Taedania sp., proteolyt. Enzyme. 444
Taenia exilis, proteolyt. Enzyme. 444
— mediocanellata, proteolyt. Enzyme. 444
— solium, proteolyt. Enzyme. 444
Tamus communis, proteolyt. Enzyme. 449
Tegenaria sp., proteolyt. Enzyme. 444
Temperatur, Wirkung auf das Streptolysin. 622. 626
Testudo graeca, proteolyt. Enzyme. 440
Tetragenus citreus, proteolyt. Enzyme. 450
— septicus, proteolyt. Enzyme. 450
Tharraleus modularis, proteolyt. Enzyme. 437
Thermopräzipitinreaktion bei hämolytischem Karbunkel. 556
— bei Rotlauf. 556

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Thoracocotyle croceus n. g. n. sp., Beschreibung. 335
Thycis mediterraneus, proteolyt. Enzyme. 441
Thyreoidin, Wirkung auf d. opson. Index. 509
Timothee-Bacillus, Kultur. 124
Tollwutschutzimpfung, Lähmungen im Verlaufe derselben. 72. 575
Toxin des Bac. dysenteriae, Arten. 349
— — —, Lokalisation im Bakterienleibe. 349
— — —, pathogene Wirkung. 342
Trachinus sp. proteolyt. Enzyme. 441
Trachom, Aetiol. 324
Trichothecium roseum, proteolyt. Enzyme. 453
Trifia sp., proteolyt. Enzyme. 444
Triticum sativum, proteolyt. Enzyme. 449
Tropidonotus natrix, proteolyt. Enzyme. 440
Trypanosana avium, Kultur. 250
— brucei, Kultur. 242
— equinum, Einzellkultur. 498
— equiperdum, Morphol. 334
— gambiense, Kultur. 242
— lewisi, Kultur. 242
— neues. 29
— pecaudi, Dimorphismus. 332
— rhodesiense, Dimorphismus. 498
— —, Einzellkultur. 498
— —, Morphol. 334
Trypanosomen, Dimorphismus. 498
—, Einzellkultur. 498
— und Halteridien, Beziehungen. 600
—, Kultur. 241
Tuberkulose s. a. Bacillus tuberculosis.
—, Empfänglichkeit der Winterschläfer. 573
—, Rinder, Vaccination gegen dieselbe. 337
Turdus merula, proteolyt. Enzyme. 438
Tuscheverfahren zur Darstellung der Bakterienkapseln. 595
Typhus abdominalis s. a. Bacillus typhi.
— —, Diagnose mittels Agglutination (Widal). 645
— —, Verbreitung durch Fliegen. 586
Ungarn, Schafpiroplasmose. 194
Upupa epops, proteolyt. Enzyme. 438
Vaccination und Lama. 49
— gegen Pestpneumonie der Meerschweinchen. 57
— gegen Rindertuberkulose. 337
Vanellus cristatus, proteolyt. Enzyme. 439
Vanessa cordui, proteolyt. Enzyme. 443
Variation des Bac. alcaligenes. 578
— der Bac. enteritidis-Gruppe. 578
— der Bac. paratyphi-Gruppe. 578
— der Bac. typhi-Gruppe. 577
Variola, Aetiol. 324
—, Vaccination und Lama 49
Vespa cabro s. Hornisse.
Vesperugo s. Fledermäuse.
Vibrio cholerae, Degeneration. 149
— —, Differentialdiagnose mittels Dahlia-Agars. 562
— — proteolyt. Enzyme. 450
— —, Indolbildung. 140
— —, Kultur. 124
— —, Mutation. 145
— —, Nitritbildung. 129
— —, Stoffwechsel. 129
— danubicus, proteolyt. Enzyme. 450
— Finkler Prior, proteolyt. Enzyme. 450
— massauensis, proteolyt. Enzyme. 450
— Metschnikoff, proteolyt. Enzyme. 450
— —, Kultur. 125
— saprophiles, proteolyt. Enzyme. 450
— tyrogenes, proteolyt. Enzyme. 450
Vibrionen, Differentialdiagnose mittels Dahlia-Agars. 562
Vicia faba, proteolyt. Enzyme. 449
— sativa, proteolyt. Enzyme. 449
Virulenz des Bac. Danysz auf Agarkulturen, Erhaltung. 597
Virus, filtrierbares, und maligne Geschwülste. 323
Vögel, proteolyt. Enzyme bei denselb. 436
—, Malaria. 498
Warze, Aetiol. 324
Weichtiere, proteolyt. Enzyme bei denselben. 442
Winterschläfer, Bakterienflora des Darmes. 567
—, Bakterienflora des Magens. 569
—, Bakteriologisches. 566
—, Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten. 572
Wirtszellen, Beziehungen der Spirochäten zu denselben. 493
Würmer, proteolyt. Enzyme bei denselben. 444
Wut, Aetiol. 323
—, Empfänglichkeit der Winterschläfer. 572
—, Immunisierung. 72. 575
— -Schutzimpfung, Lähmungen im Verlaufe derselben. 72. 575
— -Virus, Widerstandsfähigkeit in der Erde. 483
— —, Widerstandsfähigkeit in der Kälte. 490
— —, Widerstandsfähigkeit an der Luft. 490
Xerophila sp., proteolyt. Enzyme. 442
Yucca gloriosa, proteol. Enzyme. 448
Zea mays, proteolyt. Enzyme. 449
Zellen, Wirts-, Beziehungen der Spirochäten zu denselben. 493
Zucker, Zersetzung durch Bac. paratyphi. 1

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

III. Verzeichnis der Abbildungen.

Abszeß im Kleinhirn. 262
Babesia ovis, Blutpräparat. 197
— —, Milzpräparat. 197
Bacillus avisepticus, Kapselbildung. 595. 596
—, Erd-. Kulturelles (Taf., Fig. 5, 6). 238
— faecalis alcaligenes, Formenwechsel. 290
— migrans s. Bacillus, Wander-.
— paratyphi, Kultur auf Raffinoseagar. 5
— —, Schleimwallbildung. 3. 4
— suisepticus, Kapselbildung. 596
— tuberculosis, Züchtung aus Organen, Vorrichtung. 430
—, Wander-, Kulturelles (Taf., Fig. 1—4). 238
—, —, Sporen (Taf., Fig. 4). 238
Bacterium pseudopestis murium n. sp., Morphol. 189
— — murium n. sp., Ratteninfektion. 188. 190. 192. 193
Bakterien, anaërobe, Kulturelles und Morphologisches (Taf.). 287
Blut-Diagnose, forensische, Reagenzgestell. 653
Borrelien, Entwickelung (Taf.). 49
—, Morphol. (Geißeln) (Taf.). 497
Eiweiß, Differenzierung, biolog., Reagenzgestell. 653
Elephantiasis, Pseudo-, des Fußes, Bakteriol. und Histol. 183—185
Erdbacillus, Kulturelles (Taf., Fig. 5. 6). 238
Erstarrungskasten für Nährböden. 127
Felsenbein mit Karzinomentwickelung. 264. 266—268
Fuß, Pseudoelephantiasis, Bakteriol. und Histol. 183—185
Granulom, malignes, Bakteriol. und Histol. (Taf. 1—4). 309
Haemoproteus columbae, Morphol. (Taf.). 602
Hornisse, Abbildung. 311
— im Untersuchungskolben. 311
Kapillare zur Widalschen Reaktion mittels Typhus- und Parathyphusmischbouillon. 648
Kapsel, Bildung bei Bac. avisepticus. 595. 596
—, Bildung bei Bac. suisepticus. 596
Karzinom im Felsenbeine. 264. 266—268
Kasten, Erstarrungs-, für Nährböden. 127
Kleinhirnhemisphäre mit Abszeßhöhle. 262
Kuhpockenimpfung und Lama (Taf.). 50
Kulturröhrchen für Trypanosomen, Paraffinverschluß. 245
Lama, Kuhpockenimpfung (Taf.). 50
Nährböden, Erstarrungskasten. 127
Ovoplasma anucleatum n. sp., Morphol. (Taf.). 322
Piroplasma ovis, Blutpräparat. 197
— —, Milzpräparat. 197
Pseudoelephantiasis des Fußes, Bakteriol. und Histol. 183—185
Ratten, Infektion mit Bact. pseudopestis murium. 188. 190. 192. 193
Reagenzgestell zur Ausführung der forens. Blutdiagnose und anderer Eiweißdifferenzierungen. 653
Spirochaete granulosa penetrans, schemat. Darstellung. 32
Spirochäten, Entwickelung (Taf.). 49
—, Morphol. (Geißeln). (Taf.). 497
Sporen des Wanderbacillus (Taf., Fig. 4). 238
Thoracocotyle croceus n. g. n. sp., Anatomie. 336
Trypanosoma, neues, Morphol. (Taf.). 30
— pecaudi, Dimorphismus. 334
Trypanosomen, Kulturröhrchen, Paraffinverschluß. 245
—, Morphol. 32
Variola-Vaccination und Lama (Taf.). 50
Vespa crabro, Abbildung. 311
— — im Untersuchungskolben. 311
Wanderbacillus, Kulturelles (Taf., Fig. 1—4). 238
Wanderbacillus, Sporen (Taf., Fig. 4). 238

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4268

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
589.05CE C001
ZENTRALBLATT FUR BAKTERIOLOGIE, PARASITE
68 1913
3 0112 009814663

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF ILLINOIS AT
URBANA-CHAMPAIGN
Generated on 2019-09-14 23:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uiug.30112009814663
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google